

Réunion de consensus

14 mai 2009

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

L'usage efficient des médicaments dans la prévention des affections cardiovasculaires

Promoteur

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, C. LUCET, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation:

Président: P. CHEVALIER

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI)

Experts: C. BROHET, J. VAN CLEEMPUT

Représentants Groupe bibliographique: G. DE BACKER, T. DE BACKER, B. VANDER STICHELE

Représentant Jury: P. DE CORT

Membres CEM: F. SUMKAY, G. VERPOOTEN, J. VOISEY

INAMI: A. DE SWAEF

Groupe bibliographique:

Dienst Cardiologie
Universitair Ziekenhuis Gent

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

14 mai 2009

L'usage efficient des médicaments dans la prévention des affections cardiovasculaires

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Dienst Cardiologie, Universitair Ziekenhuis Gent), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Composition du jury

Représentants des médecins

Paul De Cort (médecin généraliste) Président
Doris Demoor (spécialiste)
Geert Goderis (médecin généraliste)
Jean Laperche (médecin généraliste)
Thierry Muller (spécialiste)
Michel Vanhalewyn (médecin généraliste) Vice-Président

Représentants des organismes assureurs

Heidi Goethals
Gustaaf Nelis

Représentants des pharmaciens

Marleen Haems
Olivier Jullion

Représentant des paramédicaux

Theo Claes
Fabienne Nivaille

Représentant du public

Diana Danneels

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)
André De Swaef (INAMI)

Introduction

Le jeudi 14 mai 2009, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage efficient des médicaments dans la prévention des affections cardiovasculaires.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus est la 21^{ème} de la série et concerne « L'usage efficient des médicaments dans la prévention des affections cardiovasculaires ».

Les pathologies cardiovasculaires restent la principale cause de mortalité en Belgique, avec un chiffre de 40.000 décès en 1993 mais diminuant progressivement depuis lors. Si les décès d'origine cardiovasculaire concernent plus les hommes que les femmes jusqu'à la soixantaine, la mortalité cardiovasculaire féminine rejoint et dépasse celle des hommes après 60 ans. Selon l'enquête de santé effectuée en Belgique en 2004, 19% de la population masculine âgée d'au moins 65 ans déclare avoir présenté un infarctus du myocarde ou une autre pathologie cardiaque sévère au cours des 12 derniers mois. En raison du vieillissement de la population, le nombre de sujets présentant une insuffisance cardiaque, souvent liée à une ischémie coronarienne et estimée à 4% de la population, est en croissance constante, davantage chez les femmes que chez les hommes.

Pour évaluer le risque cardiovasculaire, des facteurs de risque ont été identifiés et différentes méthodes pour quantifier ce risque ont été proposées ; une recherche systématique en a identifié 110. Un des buts de la présente réunion de consensus est de déterminer le meilleur score à utiliser en Belgique.

Qu'un risque cardiovasculaire soit déterminé ou non, quels sont les meilleurs moyens pour prévenir les événements cardiovasculaires ? La présente journée de consensus ne pourra pas aborder un thème aussi vaste et la mission de la CEM est limitée, comme précédemment rappelé. Le thème est donc restreint aux médicaments dont l'usage peut être efficient en prévention cardiovasculaire (primaire, secondaire, tertiaire) en situant l'intérêt (efficacité, sécurité) de ces médicaments les uns par rapport aux autres mais aussi par rapport à d'autres traitements.

Certains sujets ont volontairement été exclus de cette journée. Les questions abordées lors d'un précédent consensus sur les médicaments hypolipémiants ne seront pas reprises. De même les questions relatives au traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque qui ont fait l'objet de précédents consensus ne seront pas ré abordées, particulièrement lors des exposés du jour concernant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les sartans. Une impasse sera également faite sur le syndrome coronarien aigu et la mise en place d'endoprothèses, sujets méritant en soi un consensus complet.

En tenant compte de ces réserves, le comité organisateur a inclus dans le programme : les antiagrégants plaquettaires, les IEC et sartans, l'aide médicamenteuse au sevrage tabagique, les nouveautés pour les hypolipémiants, l'aide médicamenteuse à la perte de poids, les oméga 3, les antioxydants, l'acide folique.

Des données médicamenteuses chiffrées seront exposées lors de ce consensus. Épinglons-en quelques unes au niveau du nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement en 2007 : 1.023.000 pour les statines, 1.114.000 pour un bêta-bloquant, 549.900 pour un IEC, 230.000 par un sartan (+ 130.000 pour une association sartan + diurétique et + 23.000 ayant reçu un sartan seul et un sartan en association). Pour l'aspirine, remboursée depuis février 2008 seulement, l'évaluation tenant compte du rythme de croissance au fil des mois prévoit un total de 40.000 personnes sur l'année 2008. La mise en perspective de ces chiffres donne à réfléchir.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 31 mai 2007. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE:

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- Niveaux de recommandation**

Niveaux de preuve attribués aux conclusions

A. High quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont convergents pour plusieurs études.

B. Moderate quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limitations (serious limitations) ou que plusieurs études trouvent des résultats non convergents.

C. Low quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limitations (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limitations (serious limitations) et que plusieurs études trouvent des résultats non convergents.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée surpassent nettement les inconvénients ou les risques.

La recommandation est basée sur des niveaux de preuve scientifique de bonne qualité (RCT, méta-analyse,...).

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

La recommandation est basée sur des niveaux plus faibles de preuve scientifique et/ou de moindre qualité (de moins bons RCT ou de moins bonnes méta-analyses, review, examen descriptif).

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

Sont exclus de ce consensus

- les traitements dans le cadre du syndrome coronarien aigu et de la mise en place d'une endoprothèse (stent)
- pour les statines et les fibrates, les questions abordées lors du précédent consensus de l'INAMI
- pour les IEC et les sartans : le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque en tant que but du traitement.

Note

- Indications en prévention cardiovasculaire primaire = en l'absence d'événement cardiovasculaire
- Indications en prévention cardiovasculaire secondaire = antécédent et/ou présence d'un événement cardiovasculaire.

0. Score de risque cardiovasculaire

Quel score de risque utiliser ?

1. Antiagrégants plaquettaires

1.1. aspirine

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses (antiagrégants et anticoagulants) recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

1.2. ticlopidine

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses (antiagrégants et anticoagulants) recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

1.3. clopidogrel

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses (antiagrégants et anticoagulants) recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

1.4. dipyridamole

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses (antiagrégants et anticoagulants) recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

2. IEC et sartans

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

3. Aide au sevrage tabagique

- efficacité et sécurité des médicaments
- place des médicaments dans la prise en charge

4. Hypolipidémiants

4.1. ézétimibe

- quelles preuves de l'efficacité/sécurité de l'ézétimibe dans la prévention cardiovasculaire

4.2. statines

- quelles preuves de l'efficacité/sécurité des statines en cas d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale dans le domaine de la prévention cardiovasculaire
- intérêt relatif de doses plus élevées de statines en prévention cardiovasculaire

4.3. fibrates

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

4.4. acide nicotinique + laropripant

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

5. Aide à la perte de poids

- efficacité et sécurité de la sibutramine en termes de prévention cardiovasculaire
- efficacité et sécurité de l'orlistat en termes de prévention cardiovasculaire.

6. Omega 3

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

7. Antioxydants

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

8. Acide folique

en prévention primaire et en prévention secondaire

- quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?
- à quelle dose ?
- quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

4. Liste des abréviations utilisées

AEEM	Agence européenne d'évaluation des médicaments
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALA	Acide alpha linoléique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BMS	Bare Metal Stent
CI	Intervalle de confiance
CK	Créatine Kinase
CV	Cardiovasculaire
DHA	Acide docosahexaénoïque
dL	Décilitre
EBM	Evidence Based Medicine
EPA	Acide éicosapentaénoïque
g	Gramme
HDL	High Density Lipoproteins
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM	Infarctus du myocarde
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
kcal	Kilo Calorie
LDL	Low Density Lipoproteins
mg	Milligramme
mmHg	Millimètres de mercure
mmol	Millimole
NNT	Number Needed to Treat
NSTEMI	Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
RCT	Randomized Controlled Trial
STEMI	ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

6. Définitions

Incidence :²

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

² Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 14 mai 2009, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

0. Score de risque cardiovasculaire

0.1. Quelle est la valeur des différents modèles pour évaluer le risque cardiovasculaire ?

Depuis de nombreuses années, plusieurs propositions d'estimation de risque ont été faites dans le but d'estimer au mieux celui-ci. Cette approche permet d'évaluer le niveau de risque et donc d'initier ou d'intensifier le traitement.

0.2. Quelles recommandations récentes à propos de l'utilisation de ces modèles?

Les guides de pratique considèrent que les patients à haut risque n'ont pas besoin d'estimation du risque puisqu'ils sont d'emblée candidats à un traitement immédiat et maximal.

Les patients considérés à haut risque sont :

- les patients à histoire personnelle cardiovasculaire
- les patients asymptomatiques présentant
 - un diabète de type 1 avec microalbuminurie ou diabète de type 2
 - hypercholestérolémie : cholestérol >320 mg/dL ou LDL > 240 mg/dL
 - hypertension artérielle > 180/110 mmHg

Ce groupe constitue au sein de la population un petit groupe. La majorité des nouveaux cas provient d'un groupe plus important de personnes apparemment saines et asymptomatiques. Pour ceux-là on utilise le SCORE Risk Belge dans notre pays.

Le SCORE Belge a l'avantage d'être validé et permet de discriminer de manière spécifique les gens à risque. Plusieurs remarques sont à faire :

- Il existe d'autres facteurs de risque qui ne sont pas inclus et qui permettraient une meilleure discrimination du risque en particulier chez le sujet jeune : antécédents familiaux avec histoire familiale de maladie cardiaque prématurée, personnes avec cholestérol HDL bas et/ou hypertriglycéridémie, obésité abdominale, sédentarité, milieu socio-économique, index bras cheville <0,9 etc. Ces facteurs sont considérés comme 'Qualifiers'. Sans pour autant que l'on puisse quantifier leur importance, ils constituent des éléments fondamentaux dans l'évaluation du risque personnel. Ce faisant nous écartons la pensée 'binaire' et intégrons la notion de risque au vécu du patient.

- La notion de risque relatif en projetant le risque du patient une dizaine d'année plus tard ou plus ne permet pas de prévoir le risque individuel puisque l'estimation repose sur une évaluation de la population actuelle.
- La table SCORE risk ne permet d'estimer le risque des populations allochtones de première génération.
- Le point crucial pour la décision thérapeutique de 5%, de 10%, de 15% est sujet à discussion puisqu'il n'existe pas d'études prospectives et qu'il y a pour autant des implications économiques importantes.
- Par ailleurs pour les personnes âgées qui sont toutes à haut risque selon SCORE, toutes de manière non discriminative devraient bénéficier de traitement maximal parce que le facteur âge est prépondérant dans l'évaluation.
- Une des limitations du SCORE risk est qu'il donne un risque absolu de mortalité et pas de morbidité. Une des manières non prouvées pour estimer les événements éventuels serait de multiplier par trois le risque de mortalité pour connaître les événements non fatals cardiovasculaires
- Enfin, il convient de poursuivre les travaux sur le fondement scientifique de cet instrument grâce à des études prospectives qui mettent en évidence les corrélations avec la mortalité et la morbidité.

1. Antiagrégants plaquettaires

1.1. Aspirine

1.1.1. Prévention primaire

S'agissant de l'aspirine, il existe des preuves abondantes par rapport au placebo, tant en ce qui concerne les patients à faible risque que ceux à risque élevé. L'efficacité, et surtout l'équilibre entre l'efficacité et les effets secondaires varient toutefois dans ces deux groupes de patients.

Il est important de souligner que des études de prévention primaire ont inclus des patients à risque faible et dont l'âge est généralement inférieur à 70 ans (Patrono 2005).

D'autres études sont donc nécessaires pour mieux cerner les bénéfices d'une prévention primaire par aspirine chez les sujets à risque plus élevé et de plus de 70 ans.

L'efficacité de l'aspirine en prévention primaire dépend clairement du risque cardiovasculaire. Prise durant 5 ans par 1000 patients présentant un faible risque d'accident vasculaire coronarien non fatal (risque annuel de 0,2%), l'aspirine prévient 1 à 4 infarctus du myocarde. Ce bénéfice est obtenu au prix de 0 à 2 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et de 2 à 4 hémorragies gastro-intestinales majeures (rapport bénéfice/effet secondaire de 0,75). Lorsqu'il s'agit de patients qui présentent un risque d'accident coronarien plus important (5% au cours d'une période de 5 ans soit un risque annuel de 1%), le traitement au long cours par aspirine prévient 6 à 20 accidents coronariens au prix des mêmes complications (soit un rapport bénéfice/effet secondaire compris entre 3 et 5). En d'autres termes, le nombre de patients à traiter pendant 5 ans pour éviter un infarctus sans provoquer d'épisode de saignement majeur est de 256 lorsque le risque annuel d'infarctus est de 0,5 % /an, de 88 lorsque le risque est de 1%/an et de 53 lorsque le risque est de 1,5%/an.

Les tables d'évaluation du risque utilisées se basent sur les données de Framingham aux USA et de SCORE en Europe (Anderson 1991, Conroy 2003). Une prévention primaire est recommandée pour les hommes dont le risque cardiovasculaire à 10 ans, calculé avec l'un des modèles de Framingham, est de plus de 10 % et pour les femmes dont le risque est supérieur à 15 % (Greving 2008). En se basant sur les données de SCORE, la prescription d'un traitement par aspirine en prévention primaire est justifiée lorsque le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans basé sur ce calcul est supérieur à 5%. En présence de facteurs de risque non repris dans la table SCORE, le risque pourrait toutefois être plus élevé.

1.1.1.1. Femmes

Une méta-analyse spécifique au genre portant sur l'aspirine en prévention primaire des événements cardio-vasculaires chez la femme et l'homme (Berger 2006) a montré aussi bien pour les femmes que pour les hommes que l'aspirine entraînait une diminution du critère de jugement composite des événements cardio-vasculaires suite à une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez la femme et du risque d'infarctus du myocarde chez l'homme. L'aspirine avait entraîné une élévation du risque de saignement similaire pour les deux sexes. Ce risque de saignement était comparable à celui du gain cardiovasculaire. Le risque d'hémorragie digestive nécessitant une transfusion était plus important sous aspirine que sous placebo (127 versus 91)

Une méta-analyse du rapport coût-efficacité (Greving 2008) sur l'aspirine dans la prévention primaire des affections cardiovasculaires au sein de sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe et du risque cardiovasculaire a montré que l'aspirine est rentable dans la prévention primaire pour les sujets masculins présentant un risque cardiovasculaire de 10 ans, de plus de 10% calculé selon un des modèles de Framingham, et pour les femmes présentant un risque de plus de 15%.

Remarque

Identification des facteurs de risque cardiovasculaire par le score de Framingham

Le suivi de la population caucasienne de Framingham a permis d'identifier la majorité des facteurs de risque cardiovasculaires : hypertension artérielle, hyperlipidémie, tabagisme, sédentarité, âge, sexe et facteurs psychosociaux.

1.1.1.2. Diabète

Deux RCT récents portant sur l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques n'ont mis en évidence aucun avantage de l'aspirine dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires ou de la mortalité.

La première RCT récente contrôlée contre placebo, en double aveugle et selon un plan factoriel 2 x 2 (essai POPADAD ; Belch 2008), a étudié les effets de l'aspirine (100 mg) et/ou des antioxydants contre placebo, sur la survenue des affections cardiovasculaires chez les diabétiques souffrant d'angiopathie périphérique asymptomatique (index bras cheville < 0,99) mais exempts de maladie cardiovasculaire symptomatique. Ce RCT a montré que l'aspirine ou les antioxydants ne présentaient pas d'avantage pour la prévention primaire des maladies et de la mortalité cardiovasculaires.

La deuxième étude randomisée, ouverte et en aveugle (essai JPAD, Ogawa 2008), a étudié les effets d'une faible dose d'aspirine (81 à 100 mg/jour) sur la survenue des événements athéroscléreux chez les patients souffrant de diabète de type 2. Cette autre étude sur les diabétiques a elle aussi montré qu'une faible dose d'aspirine en prévention primaire n'avait pas induit de baisse du risque d'événements cardio-vasculaires.

Les diabétiques de type 2 adultes sont considérés comme un sous-groupe spécifique de sujets à risque cardiovasculaire accru, également en l'absence d'une pathologie cardiovasculaire documentée. Contrairement à la population en général, chez qui l'efficacité de l'aspirine est effectivement prouvée dans la prévention des événements cardio-vasculaires, il semblerait que cela soit moins le cas chez les patients diabétiques.

Dans une étude récente Belge, il est apparu que 42% des sujets étudiés avaient recours à un traitement antiagrégant à base d'aspirine (Hermans 2007).

Bien que son efficacité en termes de prévention des événements cardio-vasculaires ait été démontrée dans la population générale, elle semble inférieure chez le patient diabétique. La récente étude POPADAD n'apporte d'ailleurs pas de preuve de l'intérêt de l'administration d'aspirine et/ou d'antioxydants en prévention primaire d'incident cardiovasculaire ou de décès dans une population de patients diabétiques présentant une artérite des membres inférieurs asymptomatique sans autre pathologie cardiovasculaire (Belch 2008). Une autre étude randomisée n'a pas démontré les bénéfices d'une prévention primaire par une faible dose d'aspirine (81-100 mg/jour) chez les patients présentant un diabète de type 2 (Ogawa 2008).

Une autre étude suggère un effet moindre chez les patients diabétiques que dans les autres facteurs de risque cardiovasculaires, ce qui rend le rapport bénéfice /risque défavorable. (Ogawa 2008)

Jury

Conclusions :

- Prévention primaire chez les patients à risque cardiovasculaire faible à modéré et en cas de diabète de type 2 : il n'y a pas de preuve de l'efficacité de l'aspirine (Niveau de recommandation 1)
- Prévention primaire chez les patients à risque cardiovasculaire élevé (Score > 5% pour les hommes, > 10% pour les femmes): une faible dose d'aspirine (85 à 100 mg) est à envisager mais dans ce cas, le risque de saignement est comparable au gain cardiovasculaire éventuel.

1.1.2. L'aspirine en prévention secondaire

1.1.2.1. Réponse du groupe bibliographique

Les conseils de toutes les directives importantes, des Cochrane reviews, d'autres méta-analyses et de récentes RCT vont dans le même sens :

L'aspirine à raison de 75 à 150 mg par jour constitue le traitement antiagrégant plaquettaire de premier choix dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.

1.1.2.2. Avis de l'expert

Les bénéfices de l'aspirine en prévention secondaire chez des patients présentant une athéromatose symptomatique cérébrale, cardiaque ou des membres inférieurs sont bien établis. Administrée durant une période de 29 mois à 1000 patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, l'aspirine prévient 36 accidents vasculaires (soit 15 évènements par an), principalement des réinfarctements non fatals (Ibanez 2006) et des décès vasculaires. Le traitement de 1000 patients présentant des antécédents cérébrovasculaires durant près de deux ans permet de prévenir 36 accidents vasculaires, principalement des récives d'AVC (Hongo 2002) et d'infarctus du myocarde non fatals (Roncaglioni 2001). Chez les autres patients à risque élevé (angor stable, antécédents d'angioplastie ou de pontage, artérite périphérique, hémodialyse, diabète, athéromatose carotidienne), l'utilisation de l'aspirine est associée à des bénéfices semblables, soit la prévention de 22 accidents pour 1000 patients traités pendant 2 ans.

Ces bénéfices antithrombotiques doivent être interprétés en tenant compte des effets secondaires bien connus de l'aspirine (hémorragie du tube digestif supérieur, hémorragie cérébrale). On estime que 1 à 2 patients sur 1000 patients traités pendant un an présentent une hémorragie digestive sévère (Mitchell 1993). Le risque d'accident hémorragique cérébral est plus faible puisqu'il affecte 1 patient sur 1000 traités pendant 3 ans (Freedman 2006).

L'aspirine est sous-utilisée en prévention secondaire. On estime que 50% des patients éligibles aux USA y ont recours (Stafford 2000). Une utilisation plus large et plus appropriée de l'aspirine en prévention secondaire permettrait d'éviter annuellement 100.000 accidents vasculaires aux USA.

1.1.2.3. Jury

En prévention secondaire (pathologies cérébrovasculaires, coronariennes et périphériques), l'aspirine est nécessaire. Le risque de saignement réel ne contrebalance pas le gain cardiovasculaire. (Niveau de recommandation 1)

1.1.3. Quelles sont les associations médicamenteuses (antiagrégants et anticoagulants) recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

Aspirine + Clopidogrel

1.1.3.1. Réponse du groupe bibliographique

Sur base des guides de pratique

Selon les guides de pratique européens, le clopidogrel, à raison de 75 mg/jour en association avec l'aspirine, est recommandé dans le syndrome coronarien aigu (angor instable, NSTEMI, STEMI), le clopidogrel étant administré pendant 9 à 12 mois. La combinaison de l'aspirine et du clopidogrel n'est pas recommandée en routine dans la pathologie athéroscléreuse chronique stable.

Les guides de pratique américains préconisent le clopidogrel, à raison de 75 mg/jour, en association avec de l'aspirine pendant 12 mois chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu ou ayant subi un traitement coronarien par voie percutanée avec placement d'une endoprothèse (≥ 1 mois avec le Bare Metal Stent (BMS), ≥ 3 mois avec le stent sirolimus et ≥ 6 mois avec le stent paclitaxel).

Les guides de pratique britanniques conseillent le clopidogrel, en association avec une faible dose d'aspirine, pour la prise en charge du syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST chez les sujets présentant un risque modéré à élevé d'infarctus du myocarde ou de décès. Le traitement par clopidogrel associé à l'aspirine doit se poursuivre pendant 12 mois après l'épisode le plus récent de syndrome coronarien sans élévation du segment ST, cette association n'étant pas recommandée au-delà de 12 mois après la phase aiguë. Dans le STEMI, l'association de clopidogrel et d'aspirine doit se poursuivre pendant 4 semaines, l'aspirine seule continuant à être prise par la suite. En fait, la durée optimale de l'association d'aspirine et de clopidogrel en cas de STEMI n'est pas connue.

Si le patient n'est pas traité avec de l'aspirine et du clopidogrel durant la phase aiguë, cette association ne doit alors pas être instaurée en routine.

Selon la Cochrane review (Keller 2007)

Dans la Cochrane review sur l'association de clopidogrel et d'aspirine par rapport à l'aspirine seule dans le cadre de la prévention des affections cardiovasculaires, deux essais ont été retenus (CHARISMA (Bhatt 2006) et CURE (Fox 2004)). En conclusion, l'association de clopidogrel et d'aspirine va de pair avec une réduction des événements cardio-vasculaires par comparaison à l'aspirine seule chez les patients ayant fait un syndrome coronarien aigu sans élavation du segment ST.

Dans le cas des patients à haut risque d'événements cardio-vasculaires, mais qui ne se présentent pas durant la phase aiguë, nous ne disposons que de faibles preuves attestant d'un avantage et les inconvénients annihilent pratiquement tous les gains obtenus.

Informations complémentaires

Une méta-analyse (Bowry 2008) portant sur l'efficacité et la sécurité de l'association de clopidogrel et d'aspirine par rapport à l'aspirine seule dans la prévention des événements cardio-vasculaires, est parvenue à la conclusion suivante : la prise concomitante de clopidogrel et d'aspirine réduit de manière significative le risque d'événements cardio-vasculaires chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu ou ayant subi une Angioplastie Coronaire Transluminale Percutanée (ACTP), mais est toutefois associée à un risque significativement accru de saignement.

L'étude CAPRIE (CAPRIE 1996), qui a comparé le clopidogrel par rapport à l'aspirine chez les patients présentant un risque d'accidents ischémiques, a montré que le clopidogrel induit une légère réduction du risque relatif de 8,7% pour le critère de jugement composite AVC, infarctus du myocarde et mort vasculaire.

L'étude CHARISMA (Bhatt 2006) qui compare l'association de clopidogrel et d'aspirine par rapport à l'aspirine seule dans la prévention des événements athérotrombotiques, a montré que l'association de clopidogrel et d'aspirine ne présente pas une efficacité significativement supérieure à celle de l'aspirine seule dans la réduction de l'infarctus du myocarde, des AVC et de la mortalité d'origine vasculaire.

1.1.3.2. Jury

S'agissant de la thérapie combinée par clopidogrel associé à l'aspirine, il ne présente un avantage cardiovasculaire que chez les patients ayant fait récemment un épisode de syndrome coronarien aigu (sans élévation du segment ST) ou ayant subi une angioplastie. (Niveau de recommandation 1)

1.2. Ticlopidine

1.2.1. Prévention primaire

Pas d'indication en prévention primaire. (Niveau de recommandation 1)

1.2.2. Prévention secondaire

La plupart des guides de pratique ne reprennent plus la ticlopidine dans leurs recommandations.

Par comparaison à l'aspirine, la ticlopidine est légèrement plus efficace dans le cadre de la prévention secondaire de l'AVC et de l'Accident Ischémique Transitoire (AIT) ainsi que pour assurer la perméabilité à long terme des pontages veineux chez les patients présentant une insuffisance artérielle des membres inférieurs (Gent 1989).

Il existe un risque de neutropénie et de purpura thrombotique thrombocytopénique et une possibilité de diarrhée et de rash cutané.

Jury

La ticlopidine n'a pas sa place dans la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires. (Niveau de recommandation 1)

1.3. Clopidogrel

1.3.1. Prévention primaire

Pas d'indication en prévention primaire à l'exception d'une allergie et intolérance documentées à l'aspirine.

1.3.2. Prévention secondaire en monothérapie

L'efficacité et la tolérance du Clopidogrel en prévention secondaire ont été comparées à celles de l'aspirine dans le cadre de l'étude CAPRIE incluant 1918 patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC ou une artérite périphérique des membres inférieurs (CAPRIE 1996). Cela correspond à une réduction du risque cardiovasculaire annuel grâce à un traitement à base de clopidogrel en remplacement de l'aspirine, de l'ordre de 0,51% (5,32% par rapport à 5,83%) ou un NNT de 200 par an.

Cette étude a montré que par rapport à l'aspirine, le Clopidogrel réduit l'incidence annuelle d'événements vasculaires sérieux (décès vasculaire, infarctus du myocarde, AVC). Le Clopidogrel entraîne moins de nausées, de vomissements et d'hémorragies gastrointestinales par comparaison à l'aspirine, au prix de davantage d'effets secondaires cutanés (rash) et de diarrhées.

La résistance au clopidogrel semble être plus fréquente que celle à l'aspirine et peut s'expliquer par des facteurs génétiques qui sont de mieux en mieux identifiés. (Hulot 2006)

1.3.3. Prévention secondaire en thérapie combinée

Le bénéfice de l'association aspirine et clopidogrel chez les patients présentant un syndrome coronarien sans élévation du segment ST est établi. Chez les patients à haut risque d'accident cardiovasculaire en dehors des accidents aigus, les bénéfices d'une thérapie combinée sont faibles et quasi identiques aux risques hémorragiques majeurs. (Squizzato 2007)

Le sujet de la résistance à l'aspirine soulève plusieurs questions :

La nécessité d'un consensus sur la définition de la résistance et du test à utiliser pour la reconnaître, l'importance de la signification clinique et finalement la détermination de la meilleure attitude thérapeutique (modification de dose, association de molécules, changement de molécule).

La résistance au clopidogrel semble être plus fréquente que celle à l'aspirine et peut s'expliquer par des facteurs génétiques qui sont de mieux en mieux identifiés.

Il n'est actuellement pas justifié de rechercher une résistance aux antiagrégants en pratique quotidienne. Il n'est toutefois pas exclu que dans certaines indications et avec certains antiagrégants, l'efficacité doive dans l'avenir être monitorée et/ou les patients résistants identifiés par étude pharmacogénétique.

Jury

Les situations qui justifient la prescription de clopidogrel sont, d'après les données de la littérature limitées au syndrome coronarien sans élévation du segment ST. (Niveau de recommandation 1)

Il est important de prendre en considération son indication et son remboursement dans les endoprothèses coronariennes, ce qui n'est pas inclus dans le cadre de ce consensus.

En dépit de l'avantage statistique du clopidogrel par rapport à l'aspirine dans l'étude CAPRIE, ces résultats ne présentent pas de pertinence clinique et en prévention secondaire, on ne peut pas remplacer l'aspirine.

Dans ce cas, le clopidogrel constitue un médicament de deuxième ligne et une solution de rechange possible en cas d'allergie ou d'intolérance à l'aspirine.

Dans ce contexte, les prescriptions actuelles pour le clopidogrel en Belgique sont souvent superflues.

1.4. Dipyridamole

1.4.1. Prévention primaire

Pas d'indication en prévention primaire.

1.4.2. Prévention secondaire

Efficacité et sécurité de l'association aspirine et dipyridamole

Une indication est probablement la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux. Pour cette indication il a été démontré, dans le cadre des études ESPS-2 (Diener 1996) et ESPRIT (Halke 2006), que l'association d'aspirine et d'une forme retard de dipyridamole est associée à une diminution des récurrences d'AVC supérieure à celle obtenue par chacun des médicaments administrés isolément et par un placebo. (ESPRIT Study Group)

Jury

Certaines études soulignent le bénéfice de l'association mais d'autres ne le considèrent pas comme favorable.

La prévention secondaire des AVC peut être retenue comme indication de prescription de dipyridamole en association avec de l'aspirine (Niveau de recommandation 2) ; reste le problème de la dose adéquate d'aspirine dans l'association fixe commercialisée.

2. IEC et sartans

2.1. Quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?

Les IEC et les sartans ont surtout été testés dans les populations présentant une hypertension essentielle au sein desquelles une partie des patients avaient déjà plus ou moins été victimes de lésions organiques cardiovasculaires ou bien présentaient une comorbidité ou une insuffisance cardiaque. Plus récemment, des études prospectives ont également été entreprises, chez des patients présentant un profil de risque spécifique, notamment un diabète, une pathologie rénale, une maladie coronarienne, une angiopathie cérébrovasculaire ou périphérique, l'hypertension ne constituant pas à chaque fois un critère d'inclusion essentiel. Le but de ces études prospectives étant de mettre en évidence l'efficacité des IEC et des sartans en tant que molécules cardioprotectrices générales.

2.1.1. Examen de la littérature

2.1.1.1. Sur base des guides de pratique

Fourth Joint European Societies' Task Force

Dans la 4^{ème} TF, les IEC (en tant que thérapie cardioprotectrice générale et en partie indépendamment de l'indication hypertension) sont considérés comme bénéfiques dans différentes indications.

Traditionnellement, les IEC sont recommandés chez les patients présentant des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque ou de dysfonctionnement du ventricule gauche, quelle qu'en soit la cause. Les IEC réduisent le risque de mortalité, de récurrence d'infarctus du myocarde et de progression de l'insuffisance cardiaque chronique.

Récemment, l'indication (également en raison du EUROPA trial) a été étendue à l'angor stable parce que dans ce cas-ci on réduit aussi le risque d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire.

Par ailleurs, les IEC ont également été testés avec succès (en association ou pas avec d'autres médicaments) chez d'autres patients à haut risque, même asymptomatiques, ne présentant pas d'insuffisance cardiaque, mais pas dans le contexte exclusif de l'hypertension artérielle. Nous pensons notamment à l'essai HOPE (patients vasculaires) et à l'essai PROGRESS (affections cérébrovasculaires).

Les guides de pratique conseillent l'administration d'IEC, pour les patients diabétiques, si il y a contre-indication, afin d'une part de réduire la tension sanguine jusqu'à la valeur visée (130/80 mmHg) et d'autre part de traiter la néphropathie en cas de diabète de type 1 et éventuellement de type 2.

Les sartans possèdent les mêmes indications que les IEC mais sont recommandés chez les patients qui ne tolèrent pas les IEC.

Guide de pratique ATP III

Il n'y a pas de recommandations de prévention spécifiques.

Guide de pratique SIGN

Il n'y a pas de recommandations de prévention spécifiques.

Le guide de pratique NICE prévoit également les IEC et les sartans en cas d'insuffisance cardiaque et de diabète de type 2, mais aussi en présence d'une néphropathie (NICE Guidelines for Chronic Kidney Disease 2008): plus précisément dans la néphropathie chronique non diabétique associée à une hypertension artérielle et un rapport albumine/créatinine d'au minimum 30 mg/mmol.

Guide de pratique NHG

Selon le NHG, les IEC améliorent le pronostic chez les patients ayant subi une revascularisation coronarienne (via une angioplastie percutanée ou une chirurgie coronarienne), après un infarctus du myocarde et chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque en raison de pathologies coronariennes. Chez ces patients, un traitement avec les IEC est également indiqué lorsque la pression artérielle est normale. En cas d'intolérance aux IEC, les patients présentant une insuffisance cardiaque peuvent recevoir un sartan. Toutefois, il n'y a aucune étude recensée portant sur la valeur des sartans chez les patients souffrant de pathologies cardiovasculaires sans insuffisance cardiaque ou hypertension artérielle.

2.1.1.2. Selon les RCT

L'étude **HOPE** (Yusuf 2000) a randomisé des patients à haut risque de plus de 55 ans présentant une athéromatose cliniquement prouvée (coronarienne, cérébrovasculaire ou au niveau des artères périphériques) ou encore un diabète sucré associé à un facteur de risque complémentaire (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, cholestérolémie HDL basse, tabagisme ou microalbuminurie), ayant suivi un traitement avec ramipril à raison de 10 mg/jour ou ayant reçu un placebo pendant une période de 4,5 ans en moyenne. Le critère de jugement composite primaire était l'infarctus du myocarde aigu, l'AVC ou le décès cardiovasculaire. Dans le groupe de patients traités avec ramipril, on a observé une diminution de 22% du critère de jugement primaire par rapport au groupe placebo ($p > 0,001$), de même qu'une baisse significative du décès cardiovasculaire, des AVC, des IM, de la mortalité totale et des nouveaux épisodes d'insuffisance cardiaque.

Dans l'étude **MICRO-HOPE** (HOPE Investigators 2000), chez les patients diabétiques, ramipril a induit une réduction significative du critère de jugement composite pour l'infarctus du myocarde, l'AVC et le décès cardiovasculaire.

Dans une autre étude (**DIABHYCAR**, Marre 2004) avec une faible dose de ramipril (1,25 mg/jour) chez les diabétiques de type 2 souffrant d'albuminurie/protéinurie, on n'a observé aucun effet sur les issues cardiovasculaires et rénales.

Dans l'étude **PREVEND IT** (Asselbergs 2004), en cas de microalbuminurie le traitement avec fosinopril a montré une tendance à la baisse des repères cardiovasculaires.

Dans l'essai plus récent **DREAM** (Bosch 2006), en cas de troubles de la tolérance au glucose ou de la glycémie à jeun, une dose élevée de ramipril (jusqu'à 15 mg) n'a eu aucun effet sur la mortalité ou sur l'incidence du diabète.

L'association fixe de perindopril et d'indapamide chez les patients ayant fait un AVC (**PROGRESS** 2001) a induit une diminution des AVC récurrents et des événements cardio-vasculaires, et ce indépendamment de la pression artérielle.

Le traitement avec une association fixe d'indapamide et de perindopril dans le diabète de type 2 (étude **ADVANCE**, Patel 2007) a entraîné une baisse significative notamment de la mortalité totale et cardiovasculaire.

Dans l'étude **EUROPA** (Fox 2003), à compter de la troisième année de traitement, on a observé une diminution significative du critère de jugement composite mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou réanimation après arrêt cardiaque chez les patients souffrant d'athérosclérose, mais possédant une fonction ventriculaire gauche préservée lorsqu'ils sont traités avec perindopril 8 mg par rapport au placebo. Il a fallu administrer perindopril (8 mg) pendant plus de quatre ans aux 54 patients à

haut risque, en plus du traitement médicamenteux ordinaire, pour éviter un événement cardiovasculaire chez un seul d'entre eux.

Un constat qui s'inscrit en porte-à-faux avec l'étude **QUIET** (Pitt 2001) concernant le quinapril. Cette étude n'a pu mettre en évidence aucun effet sur les critères de jugements durs dans la cardiopathie ischémique sans dysfonctionnement du ventricule gauche.

L'essai **PEACE** (Braunwald 2004) publié ultérieurement n'a lui non plus pu mettre en évidence un effet de trandolapril sur les critères de jugements durs dans la maladie coronarienne stable sans dysfonctionnement du ventricule gauche.

L'essai **CAMELOT** (Nissen 2004) portant sur les pathologies coronariennes a pu, dans des analyses secondaires, prouver une réduction non significative des événements cardio-vasculaires pour enalapril versus placebo, mais pas versus amlodipine.

Après la publication des résultats de l'étude HOPE, la question s'est posée de savoir, d'une part, si un traitement avec un sartan était aussi efficace dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque et, d'autre part, si l'association d'un IEC et d'un sartan ne donnerait pas de meilleurs résultats qu'un traitement avec un des deux médicaments isolément. Afin de répondre à cette question, le programme **ONTARGET** (Yusuf 2008/1) a été mis sur les rails. Ce programme ONTARGET était constitué de deux études parallèles : l'essai "The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint" (ONTARGET) et le "The Telmisartan Randomised Assessment Study in aCE-iNtolerant subjects with cardiovascular Disease" (**TRANSCEND**, Yusuf 2008/2).

Le principal objectif de ONTARGET était de déterminer si l'association de telmisartan 80 mg par jour et de ramipril 10 mg par jour aurait un effet plus important sur le critère de jugement composite 'décès vasculaire, IM, AVC ou hospitalisation pour une insuffisance cardiaque congestive (ICC)' que ramipril en monothérapie et de définir si telmisartan 80 mg par jour est aussi efficace (autrement dit, non inférieur) que ramipril 10 mg par jour.

L'objectif primaire de TRANSCEND était de voir si un traitement avec telmisartan 80 mg par jour donne un meilleur résultat qu'un placebo chez les patients intolérants aux IEC.

Les résultats de l'étude ONTARGET étaient éloquentes : un traitement avec telmisartan 80 mg par jour peut être considéré comme équivalent à un traitement avec ramipril 10 mg par jour en guise de protection contre le décès cardiovasculaire, l'IM, l'AVC et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. La thérapie combinée n'a pas apporté de protection supérieure que le traitement avec ramipril seul, mais était accompagnée d'un nombre significativement plus élevé d'effets indésirables et d'une mortalité affichant une tendance à la hausse.

Les résultats de l'étude TRANSCEND étaient moins parlants. Telmisartan n'a eu aucun impact sur le critère de jugement composite primaire. Le principal critère secondaire, identique à celui de l'étude HOPE, c'est-à-dire sans hospitalisation pour de nouveaux épisodes d'insuffisance cardiaque, était nettement inférieur dans le groupe de patients traités avec telmisartan (384 ; 13%) que dans le groupe placebo (440 ; 14,8%, réduction du risque relatif 13%, $p=0,048$, sans correction ; $p=0,068$ après correction pour le différentiel dans les comparaisons).

Telmisartan 80 mg versus placebo en prévention secondaire dans les trois mois suivant un accident cérébrovasculaire ischémique (**PRoFESS**, Yusuf 2008/3) n'a pas non plus induit de diminution des événements cardio-vasculaires majeurs ou des AVC récurrents.

2.1.2. Expert

Les résultats des études TRANSCEND et PRoFESS semblent nettement moins évidents que ceux constatés précédemment dans les études HOPE ou EUROPA. L'expert suggère plusieurs explications à cet état de fait :

- 1) Sélection de patients présentant un profil de risque nettement différent
- 2) Nombre de patients
- 3) Durée du suivi

- 4) Stratégie thérapeutique différente, par exemple, un meilleur traitement avec des antihypertenseurs, des médicaments hypocholestérolémiants et des anti-thrombotiques.

En conséquence, si l'on fait abstraction des imperfections au niveau de la méthodologie, d'un trop petit nombre de patients dans TRANSCEND et d'un suivi de trop courte durée dans PROfESS, les résultats de ces études semblent plutôt confirmer ceux de HOPE et EUROPA.

À ce propos, se pose bien entendu la question de savoir si l'on peut ou non parler d'un effet de classe. Compte tenu du fait qu'une étude seulement a été réalisée avec un sartan et que plusieurs études avec des IEC en prévention secondaire n'ont pu montrer aucune différence par rapport au placebo, il semble recommandé de prescrire uniquement ramipril, perindopril ou telmisartan à la dose utilisée pour la prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque.

2.1.3. Jury

Il existe potentiellement un effet positif supplémentaire sur la protection cardiovasculaire à plus long terme dans le cas où les patients à haut risque (athérosclérose établie, > 55 ans avec diabète sucré et un facteur de risque supplémentaire) sont traités avec un IEC (études positives avec ramipril et perindopril). (Niveau de recommandation 2) En cas d'intolérance aux IEC, un sartan (telmisartan) peut être envisagé. Il convient également de souligner que cet effet clinique limité ne se manifeste qu'après plusieurs années de traitement adjuvant et que pour cette raison, le médecin doit toujours se demander pour chaque patient si cette polymédication est à chaque fois justifiée.

On constate que la plupart des études de prévention avec les IEC et les sartans ont enrôlé un nombre élevé de patients hypertendus : HOPE 46 %, EUROPA 27 %, ONTARGET 68 %, TRANSCEND 76 % et PROFESS 74 %.

Chez les patients à profil de risque coronarien élevé, les IEC peuvent peut-être induire une réduction supplémentaire des complications cardiovasculaires graves (études positives avec ramipril et perindopril).

En cas d'intolérance aux IEC, un sartan peut être prescrit (étude positive avec telmisartan) (Niveau de recommandation 2).

2.2. A quelle dose ?

Jury

Les doses utilisées dans les études.

Pour les molécules débattues ci-dessus, les doses effectives utilisées dans les études sont :

- ramipril 10 mg
- perindopril 8 mg
- telmisartan 80 mg.

2.3. Quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ?

Jury

Il n'existe pas de preuves mettant en évidence un avantage quelconque d'un traitement combinant les IEC et les sartans.

3. Aide au sevrage tabagique

Le jury apprécie l'avis du groupe qui a effectué la revue de la littérature. En première partie, nous re-renons ses conclusions.

3.1. Introduction

Tous les guides de pratique importants soulignent l'importance générale de l'arrêt du tabac pour la réduction du risque cardio-vasculaire.

Pour arrêter de fumer, des mesures pharmacologiques et non-pharmacologiques sont importantes. Étant donné l'important caractère d'accoutumance du tabagisme (aussi bien psychologique que physiologique), il sera souvent nécessaire et c'est également recommandé au plus haut point de faire appel à des produits pharmacologiques.

Pour les mesures pharmacologiques, la recherche a été limitée aux produits disponibles sur le marché belge, à savoir :

- la thérapie de substitution de la nicotine sous la forme de patch, de losanges, de microtabs, d'inhalateurs (le spray nasal n'est plus disponible en Belgique).
- les antidépresseurs, à savoir la bupropionne et la nortriptyline (qui n'est pas enregistré comme médicament permettant d'arrêter de fumer).
- la varénicline.

On a principalement tenu compte des études cliniques randomisées avec au moins un suivi de six à douze mois, et une abstinence complète comme résultat (mesurée avec la détermination CO).

Une fiche de transparence du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), avec une mise à jour en 2008, est consacrée à ce sujet, et était en grande partie basée sur un rapport du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) datant de 2004.

3.2. Efficacité et sécurité des médicaments

3.2.1. Thérapie de substitution de la nicotine

Les médicaments de la thérapie de substitution de la nicotine procurent de la nicotine, mais l'objectif est de remplacer, du moins partiellement, la nicotine qui est obtenue à partir des cigarettes, et ainsi de réduire la gravité des phénomènes de désaccoutumance à la nicotine. La thérapie de substitution à la nicotine est disponible librement en Belgique sous différentes formes : patch, chewing-gum, inhalateur, pastilles à sucer.

3.2.1.1. Efficacité

3.2.1.1.1. Par rapport au placebo

Tous les guides de pratique recommandent unanimement l'utilisation de la thérapie de substitution de la nicotine comme moyen efficace permettant d'arrêter de fumer, sous toutes ses formes. (NICE 2007, US 2008, New Zealand 2007, Scotland 2007)

Une méta-analyse démontre une abstinence plus importante de 50-70 % par rapport au placebo (Stead 2005). Cette valeur ajoutée est constatée indépendamment de la durée de la thérapie, du cadre de la thérapie et de l'intensité de l'assistance additionnelle.

Dans une méta-analyse, on a démontré que l'efficacité de long terme relative (2 - 8 ans après le début du traitement) est conservée par rapport au placebo (12,2 % des patients qui avaient bénéficié de la thérapie de substitution de la nicotine n'avaient toujours pas recommencé à fumer par rapport à 7 % de patients dans le groupe ayant reçu le placebo). (Etter 2006)

L'efficacité de la thérapie de substitution de la nicotine est constatée aussi bien auprès des fumeurs dépressifs que des fumeurs non dépressifs. (Kinnunen 2008)

L'utilisation routinière de celle-ci pendant au moins 8 semaines est conseillée. Des doses élevées pour les patchs (> 25 mg) et un usage prolongé (> 14 semaines) n'ont pas démontré de valeur ajoutée par rapport à la dose et à la durée standards. Une utilisation de longue durée des chewing-gums (52 semaines) a augmenté (tout comme la durée standard) l'abstinence de 50 %. La difficulté d'arrêter et le niveau de dépendance à la nicotine orientent vers l'utilisation ou la non-utilisation de ces produits. Le choix du produit est déterminé par les caractéristiques du fumeur. La combinaison de formes de thérapies de substitution à la nicotine peut renforcer l'abstinence.

3.2.1.1.2. Par rapport à d'autres produits

Avec la nortriptyline, il y a une étude (Prochazka 2004) qui ne présente pas de différence. Cette étude présente des limites méthodologiques.

Avec la varénicline, il n'y a pas d'études comparatives jusqu'il y a peu. Une étude clinique ouverte randomisée récente a montré qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau de l'abstinence après 1 an (Aubin 2008).

3.2.1.1.3. En association

Il y a deux études qui évaluent l'effet de l'ajout de la nortriptyline à une thérapie de substitution de la nicotine : une étude démontre une abstinence plus importante (Prochazka 2004), une autre étude ne l'a pas fait (Aveyard 2008).

3.2.1.2. Sécurité

La thérapie de substitution de la nicotine peut être utilisée chez des patients présentant des affections cardio-vasculaires, bien qu'une attitude prudente soit recommandée pour l'utilisation chez des patients avec une maladie cardiaque récente (< 2 semaines), chez les femmes enceintes, chez les femmes qui allaitent et chez les jeunes (12 - 18 ans), bien que les risques de la thérapie de substitution de la nicotine ne contrebalancent pas les risques du tabagisme. Certains guides de pratique adoptent une attitude moins réservée dans ces sous-populations. Le guide de pratique écossais recommande la thérapie de substitution de la nicotine aussi bien pendant la grossesse que pendant la période d'allaitement (si la femme n'arrive pas à arrêter de fumer par ses propres moyens), mais il s'agit plutôt d'une thérapie de substitution de la nicotine sur une base intermittente. Le guide de pratique écossais autorise également l'utilisation chez les jeunes (12 - 18 ans).

3.2.2. Antidépresseurs (bupropione et nortriptyline)

Seule la bupropione est enregistrée dans notre pays comme médicament permettant d'arrêter de fumer. Ces deux médicaments sont délivrés sur ordonnance.

L'action présumée des antidépresseurs repose sur un blocage du recaptage neuronal de la dopamine et de la noradrénaline et sur le blocage des récepteurs acétylcholinergiques de la nicotine

La dépression n'est pas le critère pour l'utilisation. Les produits agissent, indépendamment de leur action antidépressive.

3.2.2.1. Efficacité

3.2.2.1.1. Par rapport au placebo

Tous les guides de pratique recommandent l'utilisation de ces deux médicaments, sur la base des preuves disponibles. Le Cochrane Review rassemble 31 essais pour la bupropione et 4 pour la nortriptyline. (Hughes 2007)

Les deux antidépresseurs ont démontré leur efficacité au niveau de l'abstinence dans le cadre de l'arrêt du tabac. Les chances doublent presque par rapport au placebo. Le NNT est de 10 pour la bupropione et 9 pour la nortriptyline.

L'utilisation de la bupropione chez les adolescents a seulement démontré un effet éphémère, avec une plus faible abstinence que chez les adultes et une rechute rapide après la fin de la thérapie.

3.2.2.1.2. Par rapport à d'autres produits

La comparaison avec la thérapie de substitution de la nicotine a déjà été faite (voir ci-dessus).

Une étude compare l'effet de la bupropione et de la nortriptyline et ne trouve pas de différence au niveau de l'efficacité. Il faut certainement faire de plus amples recherches à ce niveau.

La comparaison avec la varénicline sera faite plus tard.

3.2.2.1.3. En association

Les études disponibles (Schmitz 2007, McCarthy 2008) ne présentent pas une plus grande efficacité de la combinaison bupropione + counseling par rapport à la bupropione seule, ni pour l'ajout de la thérapie comportementale cognitive pour la dépression. Il y a deux études (Prochazka 2004, Aveyard 2008) qui évaluent l'effet de l'ajout de la nortriptyline à la thérapie de substitution de la nicotine : une étude présente une abstinence plus importante, une autre étude ne l'a pas fait.

Les combinaisons des antidépresseurs avec la varénicline ne sont pas testées.

3.2.2.2. Sécurité

Pour la bupropione, les effets indésirables sont entre autres l'insomnie (30 à 40 %) et des crises d'épilepsie (1 sur 1.000). Les données de pharmacovigilance à propos de la bupropione pour la période 2000 - 2004 ont présenté comme effets indésirables les plus fréquents des troubles psychiatriques, des idées suicidaires, de la tachycardie, des convulsions et des crises de dyspnée. Plusieurs cas de pancréatite aiguë ont également été mentionnés. Le risque d'effets secondaires sérieux doit être pris en considération par rapport à l'efficacité dans le cadre de l'arrêt du tabac.

Pour la nortriptyline, nous avons des effets secondaires classiques des antidépresseurs tricycliques (voir le Répertoire commenté des médicaments). La nortriptyline cause aussi parfois des angoisses, une agitation et des insomnies.

La grossesse est une contre-indication pour l'utilisation de ces médicaments.

Ils peuvent être utilisés chez les patients avec une affection cardio-vasculaire et respiratoire stable.

3.2.3. Varénicline

La varénicline est le produit pharmacologique le plus récent pour arrêter de fumer, approuvé par la FDA en 2006.

C'est un agoniste et antagoniste récepteur de la nicotine partiel, et réduit donc la gravité des phénomènes de désaccoutumance à la nicotine et les effets de récompense de la nicotine.

La varénicline est un médicament ne contenant pas de nicotine. La dose recommandée s'élève à 1 à 2 mg par jour.

Le médicament est seulement délivré sur prescription.

3.2.3.1. Efficacité

3.2.3.1.1. Par rapport au placebo

Ce produit est recommandé dans les guides de pratique américains et néo-zélandais.

La Cochrane Review estime qu'une dose de 2 mg/jour triple les chances d'abstinence à long terme, alors qu'une dose d'1 mg par jour double les chances par rapport au placebo. (Cahill 2007)

Une étude récente a démontré qu'une dose flexible et autorégulée (0,5 mg – 2 mg/jour) était bien supportée, avec une efficacité supérieure par rapport au placebo pour l'arrêt du tabac. (Niaura 2008)

3.2.3.1.2. Par rapport à d'autres produits

Une étude à essai ouvert a démontré une valeur ajoutée limitée pour la varénicline par rapport à la thérapie de substitution de la nicotine (patch de nicotine). (Aubin 2008)

Dans la Cochrane Review de la varénicline (Cahill 2007), une valeur ajoutée par rapport à la bupropione est également démontrée, sur la base des résultats de trois études. La prévalence des nausées était plus importante dans le cas de la varénicline.

3.2.3.1.3. En combinaison

Jusqu'à présent, il n'y a pas eu d'étude au niveau de l'effet de la combinaison de la varénicline et de la thérapie de substitution de la nicotine.

3.2.3.2. Sécurité

Le principal effet secondaire de la varénicline est la nausée, la plupart du temps modérée et d'une durée limitée. Les rapports potentiels avec des effets secondaires sérieux, tels que l'humeur dépressive, l'agitation et les idées suicidaires sont étudiés. En 2008, la FDA a ajouté un avertissement et conseille d'adopter une attitude prudente dans le cas d'une affection psychiatrique au niveau des antécédents et recommande une attention pour les changements d'humeur lors de l'utilisation de ces médicaments.

L'utilisation est contre-indiquée en cas de grossesse et d'insuffisance rénale.

La prudence est recommandée chez les adolescents et les patients atteints de problèmes cardiovasculaires.

Il y a encore des questions en ce qui concerne la sécurité de ce produit à long terme au niveau cardiaque et psychiatrique.

Dans l'ensemble, il manque une étude globale et indépendante concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme dans les groupes de patients présentant une comorbidité et des profils de risque spécifiques. Par ailleurs, une étude comparative (en double aveugle) par rapport à d'autres moyens pour arrêter de fumer fait défaut également.

Remarque : Méta-analyses récentes des médicaments permettant d'arrêter de fumer.

Une première méta-analyse (Eisenberg 2008) confirme l'efficacité de la thérapie de substitution de la nicotine, de la bupropione et de la varénicline par rapport au placebo.

Une deuxième méta-analyse (Wu 2006) le fait également et désigne une certaine hiérarchie en ce qui concerne l'effectivité (thérapie de substitution de la nicotine < bupropione < varénicline).

Une troisième méta-analyse (Shah 2008) rassemble 5 études avec des combinaisons de thérapie de substitution de la nicotine avec d'autres produits avec un léger avantage pour la thérapie de combinaison. La valeur d'une comparaison de ce genre reste cependant douteuse.

3.3. Place des médicaments dans la prise en charge

Tous les médicaments facilitant le sevrage tabagique sont particulièrement utiles chez les patients motivés.

Pour tous les fumeurs, aider d'abord à identifier et faire grandir la motivation au changement, par exemple par l'entretien motivationnel. Prévoir ensuite une aide médicamenteuse éventuelle.

Maintenir l'accompagnement du fumeur par l'entretien motivationnel pendant et après la prescription médicamenteuse.

Le jury est d'avis que les médicaments de référence restent les substituts nicotiques (Niveau de recommandation 1). La varénicline est efficace, tous ses effets secondaires ne sont cependant pas encore connus à ce jour, surtout en ce qui concerne les effets cardiaques et psychologiques. La nortryptiline pourrait être davantage utilisée, elle est particulièrement bon marché –donc très accessible financièrement- significativement efficace et les effets secondaires bien connus, communs à la plupart des tricycliques. Prudence avec le bupropion à cause de ses effets secondaires.

3.4. Recommandations du jury

Les substituts nicotiques, médicaments de référence pour le sevrage tabagique, devraient pouvoir bénéficier d'un accès financier plus favorable dans la mesure d'un accompagnement adéquat.

A l'avenir, il faudra en tout état de cause prendre également en considération les résultats des traitements non médicamenteux.

4. Hypolipidémiants

4.1. Ezétimibe

4.1.1. Littérature

Guides de pratique

Les guides de pratique ne prévoient que peu d'indications spécifiques pour ezetimibe (associé à une statine).

Le guide de pratique **NICE** prends en considération l'hypercholestérolémie primaire et le guide de pratique **SIGN** tiens compte de l'intolérance à des doses élevées de statines.

Cette réserve dans les guides de pratique indique une carence de résultats de RCT avec des critères de jugement durs.

Preuves

En monothérapie: pas de données.

En thérapie combinée avec simvastatine: Il existe un RCT de grande envergure (Rossebø 2008) portant sur 1873 patients présentant une sténose de l'aorte. En association avec simvastatine, ezetimibe n'induit pas de réduction du critère de jugement primaire, mais diminue par contre le nombre d'événements cardio-vasculaires ischémiques, tout en posant un problème de sécurité d'utilisation par rapport au cancer. Une analyse de la sécurité d'utilisation de toutes les données disponibles (Peto 2008) n'indique cependant pas de risque accru de cancer. Deux RCT de grande envergure sont en cours (SHARP, IMPROVE-IT) et devraient faire davantage de clarté sur la question.

4.1.2. Expert

Par rapport au placebo, ezetimibe en monothérapie réduit le taux de cholestérol LDL de 18,6% (Pandor 2008). La tolérance à ezetimibe en monothérapie est bonne et son profil de sécurité à court terme est comparable à celui du placebo (Pandor 2008). Pour l'heure, nous n'avons pas connaissance de résultats d'études avec critères de jugement sévères (Pandor 2008, Mitka 2009, Dembowski 2009). Nous avons besoin de davantage de données portant sur la sécurité à long terme. En conséquence, pour l'instant, il n'est pas encore possible d'évaluer précisément l'efficacité et la sécurité d'ezetimibe au niveau de la prévention cardiovasculaire.

4.1.3. Jury

Pour l'instant, il n'est pas encore possible d'évaluer précisément l'efficacité et la sécurité d'ezetimibe au niveau de la prévention cardiovasculaire. A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de preuves relatives à l'utilité et à la valeur ajoutée de ce produit. Son utilisation en deuxième ou troisième choix en cas d'intolérance aux statines ou en association avec celles-ci constitue une option possible, mais devant faire l'objet d'un débat. Les résultats des essais qui sont encore en cours (IMPROVE-IT) apporteront probablement davantage d'éclaircissements.

4.2. Acide nicotinique

4.2.1. Littérature

Sur base des guides de pratique

S'agissant du recours à l'acide nicotinique, les guides de pratique sont très divergents.

Le guide de pratique **NICE** suggère de ne pas utiliser l'acide nicotinique en prévention primaire ni en association avec une statine. En prévention secondaire, il peut être utilisé chez les patients cardiovasculaires intolérants à toutes les statines. Le guide de pratique **ATP III** propose d'utiliser l'acide nicotinique en monothérapie chez les sujets à haut risque souffrant de dyslipémie athérogène sans élévation importante du cholestérol LDL ou en association chez les patients à haut risque souffrant de dyslipémie athérogène avec élévation de la cholestérolémie LDL, mais met également en garde par rapport aux risques. Le guide de pratique **SIGN** recommande l'acide nicotinique en cas d'hypertriglycéridémie et/ou de cholestérolémie HDL basse. La **4th Joint European Societies' TF** ne formule aucune recommandation spécifique.

Selon des informations ultérieures dans les méta-analyses

Les méta-analyses de Bucher (Bucher 1999) et Studer (Studer 2005) n'ont mis en évidence aucun effet sur la mortalité totale et sur la mortalité cardiovasculaire.

Les méta-analyses de Birjmohun (Birjmohun 2005) et Gould (Gould 2007) ont trouvé trop peu de données relatives aux résultats pour en tirer des conclusions.

Selon les grandes études cliniques

Il existe peu de RCT de grande envergure disponibles.

Au départ, l'essai CDP (CDP 1975) était négatif pour le critère de jugement primaire, mais une analyse post-hoc ultérieure (Canner 1986) a découvert un avantage tardif de la niacine sur la mortalité. Si l'étude Stockholm IHD (Carlson 1988) n'était pas en insu, elle a suggéré des effets positifs, en association toutefois avec le clofibrate (qui n'est plus commercialisé). Les études HATS (Brown 2001) et AFREGS (Whitney 2005) sont de petite envergure, portent sur des associations médicamenteuses et n'avaient pas de critères de jugement durs en tant qu'objectifs primaires. Deux RCT importants (AIM-HIGH en HPS2-THRIVE) sont en cours en prévention secondaire et la niacine est impliquée.

4.2.2. Expert

Acide nicotinique + laropirant en prévention primaire et secondaire

4.2.2.1. Quelles indications sont-elles validées à l'heure actuelle sur la base de l'efficacité/sécurité d'utilisation ?

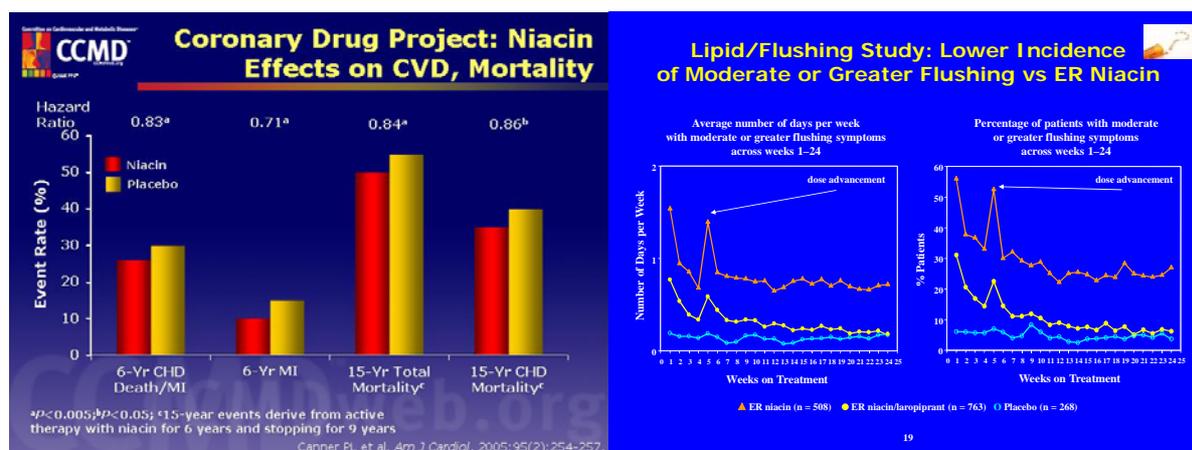
Dans le Coronary Drug Project (CDP 1975) (1119 sujets masculins ; prévention secondaire), on a observé une diminution significative de l'infarctus du myocarde non fatal (- 27%) après 6,2 ans avec l'acide nicotinique par rapport au placebo. Il n'y a pas d'effet significatif sur la mortalité coronarienne ou sur la mortalité totale. Neuf ans après la fin de l'étude, on observe une baisse significative de la mortalité coronarienne (- 12%) et de la mortalité totale (- 11%). C'est sur cette base que dans diverses recommandations, l'acide nicotinique est utilisé chez les patients à haut risque et/ou en prévention secondaire.

4.2.2.2. A quelle dose ?

Jusqu'à 3 grammes d'acide nicotinique/jour. L'utilisation clinique de l'acide nicotinique est limitée en raison de la survenue fréquente d'un problème de flushing (bouffées vasomotrices). L'adjonction de laropiprant réduit fortement cet effet indésirable (Maccubbin 2008, Kamanna 2008).

4.2.2.3. Quelles associations médicamenteuses sont recommandées ou déconseillées au niveau de la prévention cardiovasculaire ?

L'acide nicotinique peut être associé à une statine. L'efficacité de cette association potentiellement intéressante n'est évaluée que dans des études de plus faible portée. (Brown 2001) L'étude AIM-HIGH en cours (prévention secondaire ; acide nicotinique + simvastatine vs simvastatine ; fin 2011) et l'étude HPS-THRIVE (patients à haut risque, acide nicotinique 2 g/jour + laropiprant 40 mg/jour vs placebo ; fin 2013) permettront de mieux circonscrire l'efficacité de l'acide nicotinique en monothérapie et en association avec une statine.



4.2.3. Jury

Le débat sur ce produit est en fait sans fondement puisque l'acide nicotinique n'est plus disponible en Belgique. En outre, les preuves relatives à l'efficacité de ce produit sont maigres et contradictoires.

En monothérapie: baisse significative de l'infarctus du myocarde non fatal (-27%) après 6,2 années. Pas d'effet significatif sur le décès coronarien ou la mortalité totale.

En thérapie combinée: association potentiellement intéressante avec les statines, mais les preuves sont insuffisantes pour le constater d'ores et déjà.

Les résultats des études en cours pourront éventuellement fournir une réponse définitive à l'avenir.

4.3. Statines chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque

4.3.1. Littérature

Sur base des guides de pratique

Il n'existe pas de guides de pratique spécifiques pour les statines dans l'insuffisance cardiaque. Bien entendu, les guides de pratique existants pour les statines en prévention secondaire restent valables.

Selon les grandes études cliniques

Dans les deux grands RCT (CORONA (Kjekshus 2007) et GISSI-HF (Gissi-HF Investigators 2008) portant sur l'insuffisance cardiaque, aucun résultat significatif n'a été observé en ce qui concerne le critère de jugement primaire. L'étude CORONA a étudié l'insuffisance cardiaque ischémique et n'a pu mettre en évidence qu'une diminution des hospitalisations cardiovasculaires. L'étude GISSI-HF a également étudié l'insuffisance cardiaque non ischémique et n'a constaté aucun effet bénéfique de rajouter des statines sur le résultat, et ce indépendamment de la cause de l'insuffisance cardiaque. Certaines méta-analyses qui incluaient également des patients souffrant d'insuffisance cardiaque d'essais précédents sont parvenues à d'autres conclusions. Ainsi, les méta-analyses de Ramasubbu (Ramasubbu 2008) rapportent une forte réduction significative de la mortalité (26%) tant pour l'étiologie ischémique que non ischémique de l'insuffisance cardiaque.

4.3.2. Experts

Les experts estiment que rien n'indique qu'un traitement à l'aide de statines soit efficace et sûr en cas d'insuffisance cardiaque. Des RCT prospectives (CORONA, GISSI-HF) ne peuvent pas justifier l'utilité d'un traitement chez des patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique NYHA II à IV, quelle que soit l'étiologie. S'il existe une autre indication stricte pour un traitement à base de statines, il faut évidemment l'appliquer sans délai et si un patient souffrant d'insuffisance cardiaque reçoit déjà un traitement à base de statines institué sur base d'indications antérieures, il y a lieu de le poursuivre.

4.3.3. Jury

Nous observons une certaine contradiction entre, d'une part, les guides de pratique de l'étude de la littérature et, d'autre part, les preuves et le point de vue de l'expert. Les guides de pratique préconisent que l'administration ou la non-administration de statines (l'initiation du traitement aussi, par conséquent) dépendent du risque évalué. Or, les preuves montrent que l'instauration des statines chez les patients en insuffisance cardiaque ne réduit pas la morbi-mortalité cardiovasculaire. La diminution du nombre d'hospitalisations pour raison cardiovasculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ischémique peut éventuellement constituer une indication pour entamer malgré tout un traitement par statines dans ce groupe. En conséquence, l'insuffisance cardiaque en soi ne représente pas une indication pour le traitement avec une statine. (Niveau de recommandation 2) Une éventuelle indication se fondait sur un risque cardiovasculaire absolu élevé déjà constaté précédemment.

4.4. Dose élevée versus faible dose de statines

4.4.1. Littérature

Sur base des guides de pratique

Après information sur le rapport entre les risques et les avantages, le guide de pratique **SIGN** préconise d'envisager de soigner tous les patients atteints de pathologies cardiovasculaires athéroscléroseuses symptomatiques avec un traitement par statines plus intensif. Le guide de pratique **NICE** conseille de ne pas proposer de thérapie par statines intensifiée en routine dans la prévention primaire. En prévention primaire, on peut démarrer avec 40 mg de simvastatine. Par contre, dans le syndrome coronarien aigu, il convient d'utiliser une dose intensifiée. En prévention secondaire également, on peut démarrer avec une dose de 40 mg de simvastatine que l'on peut augmenter si les valeurs cibles ne sont pas atteintes. Il est également possible d'utiliser les statines alternatives, mais toujours en concertation avec le patient. Le guide de pratique **NHG** affirme que le traitement avec une dose élevée d'atorvastatine n'est recommandé que chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire et présentant un risque considérablement accru. Les **autres guides de pratique** restent dans le vague.

Selon des informations ultérieures extraites d'autres méta-analyses

Une méta-analyse récente (Josan 2008) (n=29.395, suivi 1-4,9 ans) a étudié l'effet de différentes doses de statines chez les patients souffrant de maladie coronarienne. Quelque 7 RCT ayant rassemblé des données sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité totale ont été retenus (TNT, IDEAL, A to Z, PROVE-IT, VASCULAR BASIS, REVERSAL, SAGE). Chez les patients atteints d'une maladie coronarienne chronique, on a observé une diminution statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC mais pas de la mortalité totale. Dans le sous-groupe de patients souffrant de syndrome coronarien aigu, on a cependant noté une réduction de la mortalité totale. Avec le traitement par statines intensif, une baisse significative du cholestérol a été obtenue (- 0,72 mmol/L). Les effets sur les critères de jugement cliniques sont résumés dans le tableau 1 et les données sur la tolérance et la sécurité sont reprises dans le tableau 2.

Ces résultats cliniques favorables ont pu être confirmés dans la méta-analyse d'Afilalo (Afilalo 2007). Des méta-analyses précédentes de 4 RCT de grande envergure (Cannon 2006) avaient déjà également pu mettre en évidence une régression des événements cardio-vasculaires non mortels, mais pas de la mortalité avec le traitement par statines intensifié. Toutefois, les statistiques démontrent que pour disposer d'une véritable analyse de la mortalité, il faudra attendre l'arrivée de l'essai SEARCH actuellement en cours.

Tableau 1 : Effets sur les critères de jugement cliniques

	Acute coronary syndrome	Chronic CAD
All cause death	<u>0.75 (0.61-0.93)</u>	0.96 (0.80-1.14)
MI + coronary death	<u>0.84 (0.72-0.97)</u>	<u>0.83 (0.75-0.92)</u>
Stroke	0.91 (0.61-1.35)	<u>0.81 (0.69-0.95)</u>

CMAJ 2008;178:576-584

4.2.3. Less vs more intensive statin therapy : adverse events

Event	% of patients	Odds ratio (95% CI)
Adverse event with drug discontinuation	7.8 vs 5.3	1.34 (0.98 – 1.83)
Aminotransferase elevation (> 3 x ULN)	1.5 vs 0.4	4.14 (2.30 – 7.44)
Myalgia	3.3 vs 2.8	1.26 (0.98 – 1.63)
Myopathy (myalgia + CK increase)	2.2 vs 1.8	1.91 (0.11 – 32.13)
Rhabdomyolysis	0.05 vs 0.04	0.97 (0.29 – 3.24)

La mortalité totale (- 25%) et l'infarctus du myocarde non fatal + mortalité coronarienne (- 16%) ont diminué de manière significative après un syndrome coronarien aigu, tandis que l'infarctus du myocarde non fatal + mortalité coronarienne (- 17%) et les AVC (- 19%) ont régressé de manière significative chez les sujets souffrant d'une cardiopathie ischémique chronique. Une élévation des aminotransférases (> 3 fois la limite supérieure de la normale) se présente de manière significative plus fréquente dans le groupe sous traitement intensifié et va de pair avec une tendance à la hausse de la rhabdomyolyse et un décuplement du nombre de créatine kinase (CK).

4.4.3. Jury

D'abord, une question : quelle est l'importance de l'intensification d'une statine ? Obtenir un effet accru d'une dose de statines supérieure sur le critère de jugement clinique, autrement dit une réduction du risque cardiovasculaire ou un abaissement substantiel du cholestérol LDL, en espérant que ces effets se traduisent par un effet clinique favorable ? En d'autres termes, devons-nous déterminer des objectifs spécifiques à atteindre pour le cholestérol LDL et rendre l'intensification du traitement tributaire de la (non-)réalisation de ces objectifs ? Ou bien devons-nous tout simplement administrer la dose de statines la plus élevée tolérée par le patient ? Par ailleurs, quelle est la limite la plus basse et la plus sûre pour le cholestérol LDL ?

La réunion de consensus ne répond pas à cette question.

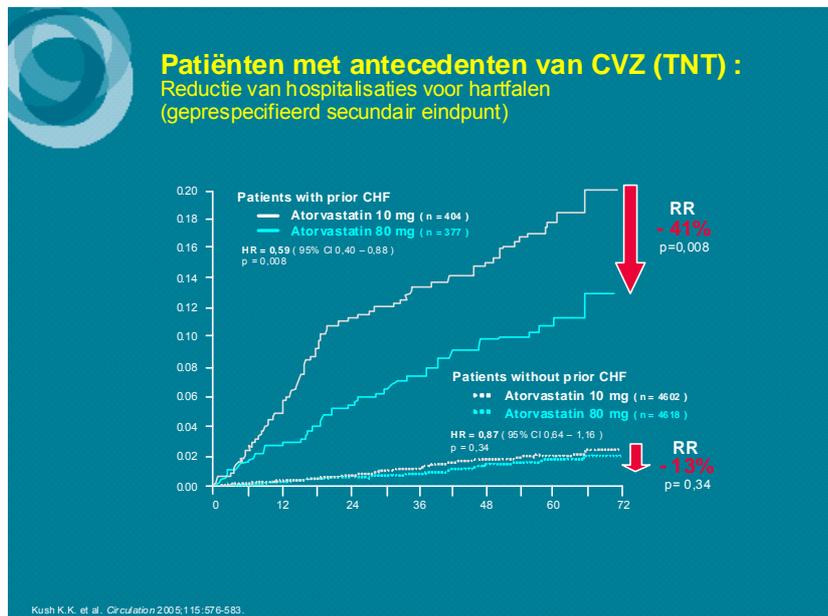
Le jury conclut dès lors que provisoirement, il est plus sûr de s'intéresser aux critères de jugements cliniques et de les mettre en balance avec les effets à atteindre, les coûts (surcoût important (doublement ?) à cause des doses plus élevées), le risque accru d'effets indésirables et d'abandon.

En prévention primaire : Il n'existe pas d'indications selon lesquelles un traitement par statines intensifié doit être proposé en routine dans le cadre de la prévention primaire. (Niveau de recommandation 1)

En prévention secondaire:

- Chez les patients qui souffrent de syndrome coronarien aigu ou chronique, une dose intensifiée de statines peut être envisagée en tenant compte de l'augmentation éventuelle des effets secondaires et des coûts. (Niveau de recommandation 2)

- On démarre avec une dose normale de statines que l'on peut, en fonction de la tolérance, augmenter si les valeurs cibles ne sont pas atteintes. (Niveau de recommandation 2)



4.5. Statines chez les patients souffrant d'insuffisance rénale

4.5.1. Littérature

Sur base des guides de pratique

Il n'y a pas de guides de pratique spécifiques en matière de prévention pour les statines dans l'insuffisance rénale.

Selon la Cochrane Library

Il existe une méta-analyse Cochrane de Navaneethan (Navaneethan, 2004) sur les statines chez les patients dialysés, mais elle n'est pas concluante en ce qui concerne les critères de jugement durs. Ce même groupe prévoit des méta-analyses Cochrane chez les insuffisants rénaux qui ne sont pas dialysés et chez les patients ayant subi une transplantation.

Selon des informations ultérieures extraites d'autres méta-analyses

La récente méta-analyse de Strippoli (Strippoli 2008) a également réparti les patients en trois catégories : insuffisance rénale pré-dialyse, dialyse et transplantation rénale. Chez les patients pré-dialysés, les statines ont réduit la mortalité totale et cardiovasculaire de même qu'une combinaison de tous les événements cardio-vasculaires. Chez les patients dialysés, on n'a observé qu'une diminution significative d'une combinaison de tous les événements cardio-vasculaires. Chez les sujets greffés, aucun effet significatif sur la mortalité ni sur la combinaison de tous les événements cardio-vasculaires n'a pu être observé. Il convient toutefois de faire remarquer que la valeur significative n'était parfois manquée que de justesse. Les principaux essais participants pour le groupe pré-dialyse étaient des sous-groupes du PPP (Pravastatin

Pooling Project), du HPS et de PREVEND. Pour l'hémodialyse, il s'agissait de l'essai 4D et pour les greffés, de l'étude ALERT.

Holdaas et al. ont effectué une méta-analyse (Holdaas 2007) sur la fluvastatine en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Ils ont documenté une réduction significative de la combinaison mortalité cardiaque et infarctus du myocarde non fatal.

Ensuite, l'intérêt s'est porté également sur des patients en insuffisance rénale des essais de grande envergure. Dans le sous-groupe souffrant d'insuffisance rénale modérée de l'essai CARE (Tonelli 2003), avec pravastatine, on a observé une diminution des événements coronariens et des revascularisations, de même que des résultats borderline (limite) pour les AVC. Le PPP (Tonelli 2005) (regroupement des 3 grands RCT avec la pravastatine) comptait un sous-groupe important de patients souffrant de néphropathie chronique (parfois légère) (22,8%). Dans ce groupe, la pravastatine a induit une réduction significative des événements cardio-vasculaires et même la mortalité totale (valeur significative borderline). L'analyse d'un autre sous-groupe de patients diabétiques souffrant de néphropathie chronique et participant au PPP a elle aussi suggéré un effet bénéfique de la pravastatine. Dans l'essai PREVEND IT (Asselbergs 2004) portant sur la microalbuminurie, un sous-groupe de l'essai PREVEND, la pravastatine n'a pas réussi à réduire le nombre d'événements cardio-vasculaires. Récemment, Harper et al. (Harper 2008) ont calculé un NNT égal à 9 pour le traitement avec simvastatine du sous-groupe d'insuffisants rénaux du projet HPS pour obtenir la prévention d'un événement (événements vasculaires fatals ou non fatals).

Deux RCT de grande envergure sont en cours : l'essai AURORA chez les patients dialysés et l'essai SHARP chez les insuffisants rénaux dont un tiers sont dialysés.

4.5.2. Expert

Le traitement avec les statines est sûr chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables majeurs tels que l'hépatotoxicité et la rhabdomyolyse (Strippoli 2008).

Il ressort de la méta-analyse de Strippoli et al. (Strippoli 2008) que les statines n'apportent une protection tant contre les événements cardio-vasculaires et la mortalité que contre la mortalité totale qu'au cours du stade pré-dialyse. Ce qui n'est plus le cas chez les patients greffés ni pour le groupe sous dialyse. Dans l'essai 4D également (Wanner 2005 ; atorvastatine chez les patients souffrant de diabète de type 2 sous dialyse), on n'observe avec atorvastatine (également) aucune réduction significative du critère de jugement primaire (mortalité cardiovasculaire + infarctus du myocarde non fatal + AVC non fatal).

4.5.3. Jury

Le jury préconise le recours aux statines chez tous les patients à risque cardiovasculaire élevé (voir plus haut) et par conséquent également chez ceux qui souffrent d'insuffisance rénale. (Niveau de recommandation 2).

Les études illustrent qu'il convient d'initier le plus tôt possible le traitement par statines chez les patients souffrant d'insuffisance rénale car, dès que l'on atteint le stade de la dialyse et de la greffe, il est trop tard et aucun effet n'est obtenu. Un traitement par statine instauré éventuellement plus tôt peut certainement être poursuivi. Il n'existe aucun risque accru d'effets indésirables.

4.6. Fibrates

4.6.1. Littérature

Sur base des guides de pratique

La **4th Joint European Societies' Task force** ne formule aucune recommandation spécifique mais fait remarquer que les preuves étant plus fortes pour les statines que pour les fibrates en monothérapie, les fibrates ne peuvent pas être recommandés en première ligne mais peuvent être envisagés lorsque la cholestérolémie HDL reste basse. Selon le guide de pratique **ATP III**, les fibrates induisent une réduction modérée du risque de maladie coronarienne et peut-être aussi d'AVC en prévention secondaire. Le guide de pratique ATP III affirme que les fibrates peuvent être combinés avec d'autres molécules hypolipémiantes dans le but de combattre l'hyperlipidémie de manière intégrée. Cela étant, il n'existe pas de données de résultats qui étayent cette prise de position. En règle générale, l'ATP III recommande les fibrates aux sujets présentant un taux de triglycérides très élevé dans le but de prévenir une pancréatite aiguë, mais aussi en cas de disbétalipoprotéinémie. Les fibrates constituent une option en cas de maladie coronarienne existante avec une cholestérolémie LDL basse et une dyslipidémie athérogène. L'association de fibrates avec une statine est possible chez les patients présentant une cholestérolémie LDL élevée et une dyslipidémie athérogène. Le guide de pratique **NICE** affirme clairement que les fibrates n'ont pas leur place dans la prévention primaire sauf en cas de problèmes de tolérance aux statines. Une recommandation qui est également valable en prévention secondaire. Dans le guide de pratique **SIGN**, les fibrates ont une place en cas d'hypertriglycéridémie et/ou de cholestérolémie HDL basse. En cas d'hyperlipidémie combinée, on peut associer un fibrate avec une statine.

Informations ultérieures extraites d'autres méta-analyses

Les méta-analyses des fibrates peuvent être influencées par des molécules qui ne sont pas/plus présentes sur le marché belge, notamment le clofibrate et le gemfibrozil. Ces molécules et leurs RCT (CDP, étude de l'OMS, Helsinki Heart Study, VA-HIT, LOCAT) ne seront dès lors pas débattus plus avant, sauf si elles font partie intégrale d'une méta-analyse. Après exclusion des essais avec le clofibrate, la méta-analyse récente de Preiss et al. (Preiss 2009) n'a trouvé aucun effet des fibrates sur la mortalité totale ou cardiaque, mais a effectivement observé un impact bénéfique sur l'infarctus du myocarde non fatal. Après exclusion de ces études, le problème de surmortalité non cardiaque connu par le passé avec le clofibrate n'est plus pertinent. La grande méta-analyse de Saha et al. (Saha 2007) portant sur 10 RCT avait déjà procédé au même exercice, mais après l'exclusion du clofibrate (le gemfibrozil restant inclus), elle n'a pas été en mesure de mettre en évidence un effet bénéfique des fibrates sur la mortalité totale et cardiovasculaire. Il n'y avait toutefois plus d'effet négatif sur la mortalité non cardiaque. Dans l'analyse avec le clofibrate, on a néanmoins démontré un effet favorable sur l'infarctus du myocarde non fatal. Dans leur méta-analyse de 17 RCT, Studer et al. (Studer 2005) n'ont eux non plus pu établir un effet sur la mortalité cardiaque et sur la mortalité totale. La méta-analyse plus ancienne de Birjmohun (Birjmohun 2005), qui avait regroupé tous les RCT, a pu prouver une réduction des événements coronariens avec un NNT de 33 (20-100) mais pas des autres critères de jugement. Dans la méta-analyse des fibrates chez les diabétiques de type 2 (Alleman 2006), on a également observé une diminution significative des événements coronariens.

Selon les grandes études cliniques

Les principaux RCT sont BIP (Goldenberg 2008), LEADER (Meade 2002), SENDCAP (Eikeles 1998) et BECAIT (Ericsson 1996) pour le bésafibrate de même que DIAS (DIAS Investigators 2001) et FIELD (Keech 2005) pour le phénofibrate. Certains RCT n'avaient pas de critères de jugement durs comme objectif primaire. Pour le ciprofibrate, aucun RCT de grande envergure n'a été organisé. Si BECAIT et SENDCAP sont des petites études et à trop faible puissance, elles ont malgré tout généré un résultat positif. L'essai BIP a établi que le bésafibrate administré chez les patients souffrants d'une maladie coronaire n'induit pas de réduction significative du critère de jugement primaire infarctus du myocarde fatal ou non fatal ou mort subite. Une réévaluation (Goldenberg 2008) a malgré tout suggéré une certaine protection cardiovasculaire, mais la conclusion n'était pas claire en raison d'une introduction déséquilibrée des statines dans l'essai. L'essai DIAS avec le fénofibrate n'avait pas de critère

de jugement dur comme variable de résultat primaire et était dès lors moins intéressant. L'essai FIELD avec le fénofibrate dans le diabète de type 2 n'a pas été concluant non plus pour le critère de jugement primaire, mais il a toutefois observé une réduction sur le nombre total d'événements cardiovasculaires. Il n'y avait pas d'effet sur la mortalité. Un essai de grande envergure est encore en cours avec le fénofibrate : l'essai ACCORD.

4.6.2. Expert

4.6.2.1. Quelles indications sont actuellement validées sur la base de l'efficacité/la sécurité d'emploi ?

La méta-analyse de Saha et al. (Saha 2007) (10 études ; 36.489 patients ; prévention cardiovasculaire primaire et/ou secondaire) a évalué l'efficacité des fibrates sur la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, la mortalité non cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde fatal, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC (tableau 5). L'infarctus du myocarde non fatal a accusé une régression significative (- 22%) tandis que la mortalité non cardiovasculaire a augmenté de manière significative (+16%). Après exclusion des deux études avec le clofibrate, il subsiste toujours une baisse significative de l'infarctus du myocarde non fatal (-25%) et une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire de 8% ce qui n'est pas significatif. Les fibrates en monothérapie n'ont pas un impact significatif sur les autres repères cliniques. Il n'y a pas d'effet sur l'incidence du cancer ou sur la mortalité liée au cancer.

Une méta-analyse des mêmes auteurs portant sur les effets des fibrates chez les patients souffrant de diabète de type 2 a abouti à des conclusions identiques (6 études ; 11.590 patients) (Saha 2009).

On peut conclure de ce qui précède que l'efficacité des fibrates est limitée au niveau de la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire et qu'ils ont été validés exclusivement en ce qui concerne l'infarctus du myocarde non fatal. Une comparaison des effets des fibrates (tableau 5) avec ceux des statines (tableau 6) révèle que l'efficacité de ces deux classes de médicaments est d'un autre ordre de grandeur : l'efficacité des statines est nettement supérieure, également chez les diabétiques de type 2. Preiss et Sattar (Preiss 2009) en concluent dès lors à juste titre que: 'le recours au traitement par fibrates dans la prévention primaire ou secondaire des pathologies cardiovasculaires chez le sujet diabétique ou non diabétique n'est pas étayé par les preuves disponibles'.

La Fourth Joint European Societies Task Force on CVD Prevention in Clinical Practice (2007 ; RL p. 397) donne également la préférence aux statines. Cela étant, elle suggère aussi d'envisager les fibrates chez les sujets diabétiques présentant une cholestérolémie HDL basse de manière persistante. Une étude récente portant sur la contribution d'une élévation de la cholestérolémie HDL via une intervention pharmacologique (Briel 2009) a indiqué que, lorsque l'on tient compte de l'effet d'un abaissement concomitant du cholestérol LDL, l'élévation du cholestérol HDL ne contribue pas foncièrement à l'efficacité de la prévention cardiovasculaire. Il semble que cela soit notamment le cas dans les études portant sur la thérapie combinée de l'acide nicotinique ou de fibrates avec des statines. Les fibrates peuvent être envisagés en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines. Une indication pour les fibrates qui, sans être validée, est malgré tout acceptée par les différents experts (Fourth Joint European Societies Task Force on CVD Prevention in Clinical Practice) est la prévention de la pancréatite chez les personnes souffrant d'hypertriglycéridémie primaire sévère.

4.6.2.2. A quelle dose ?

Bezafibrate 400-600 mg/jour, phénofibrate 200 mg/jour (Saha 2007).

4.6.2.3. Quelles associations médicamenteuses sont recommandées ou déconseillées au niveau de la prévention cardiovasculaire ?

Les fibrates peuvent être combinés à des médicaments hypocholestérolémiants pour le LDL (par exemple, des statines ou ezetimibe) dans le but de corriger une dyslipidémie mixte. Ici, la valeur ajoutée du fibrate pour la prévention cardiovasculaire n'est pas démontrée.

Tant les statines que le phénofibrate augmentent, indépendamment l'un de l'autre, le risque de myopathie et de rhabdomyolyse. En cas d'insuffisance rénale, il est dès lors recommandé de réduire la dose de fibrate : de 50% en cas de GFR (Glomerular Filtration Rate) égal à 60-90 ml/min/1,73 m² ; et de 75% en cas de GFR égal à 15-59 ml/min/1,73 m². Un GFR < 15 ml/min/1,73 m² représente une contre-indication au phénofibrate. Dans la thérapie combinée statine/fibrate, on préconise en outre d'éviter la dose maximale de statines chez les insuffisants rénaux (Harper 2008).

4.6.3. Jury

En monothérapie

L'efficacité des fibrates dans la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire est limitée. Elle concerne exclusivement l'infarctus du myocarde non fatal. (Niveau de recommandation 1) L'efficacité des statines est supérieure et nettement mieux documentée que celle des fibrates, également chez les diabétiques de type 2. En conséquence, les fibrates constituent un second choix chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé qui sont intolérants aux statines et/ou chez qui il existe des contre-indications.

En thérapie combinée

La valeur ajoutée du fibrate dans la prévention cardiovasculaire n'est pas suffisamment prouvée pour préconiser une thérapie combinée. (Niveau de recommandation 1)

Tableau 3: Efficacité du traitement intensif avec une statine. Odds ratio (95%CI). Josan et al. CMAJ 2008 ; 178 : 576-584.

	Syndrome coronarien aigu	Cardiopathie ischémique
Mortalité totale	0,75 (0,61-0,93)	0,96 (0,80-1,14)
Infarctus du myocarde non fatal + mortalité coronarienne	0,84 (0,72-0,97)	0,83 (0,75-0,92)
AVC	0,91 (0,61-1,35)	0,81 (0,69-0,95)

Tableau 4: Tolérance et sécurité d'emploi du traitement intensif avec une statine. Odds ratio (95% CI). Josan et al. CMAJ 2008 ; 178 : 576-584.

Traitement intensif versus un traitement moins intensif		
	% patients	OR (95% CI)
Effet indésirable en cas d'arrêt du traitement	7,8 v. 5,3	1,34 (0,98-1,83)
Élévation des aminotransférases	1,5 v. 0,4	4,14 (2,30-7,44)
Myalgie	3,3 v. 2,8	1,26 (0,98-1,63)
Myopathie (myalgie + élévation du CK)	2,2 v. 1,8	1,91 (0,11-32,13)
Rhabdomyolyse	0,05 v. 0,04	0,97(0,29-3,24)

Tableau 5: Résultats cliniques du traitement avec un fibrate dans des méta-analyses incluant et excluant deux essais avec le clofibrate (Saha et al. Am Heart J 2007 ; 154 : 943-953) and in the FIELD study (Keech et al. Lancet 2005 ; 366 : 1849-1861).

	HR pour 10 RCT contrôlés vs placebo, y compris 2 essais avec le clofibrate		HR pour 10 RCT contrôlés vs placebo, à l'exclusion de 2 essais avec le clofibrate		FIELD study	p
	(95% CI)	p	(95% CI)			
n	34 821		21 970		9795	
Mortalité toutes causes confondues	1,07 (0,99 – 1,15)	0,08	1,04 (0,94 -1,14)	0,44	1,11 (0,95–1,29)	0,18
Mortalité non cardiovasculaire	1,16 (1,05 – 1,29)	0,004	1,08 (0,96 – 1,23)	0,20	1,10†	ns*
Mortalité cardiovasculaire	0,98 (0,89 – 1,08)	0,68	0,98 (0,85 – 1,12)	0,75	1,11 (0,87-1,41)	0,41
IM fatal	0,96 (0,71 – 1,29)	0,76	0,96 (0,71 – 1,29)	ns*	1,19 (0,90-1,57)	0,22
IM non fatal	0,78 (0,71 – 0,86)	<0,0001	0,75 (0,67 – 0,85)	<0,0001	0,76 (0,62-0,94)	0,01
AVC fatal et non fatal	0,96 (0,85 – 1,09)	0,56	0,91 (0,79 – 1,06)	ns*	0,90 (0,73-1,12)	0,36

HR: hazard ratio/ratio de risque, CI: confidence interval/intervalle de confiance, CV: cardiovasculaire, ns*: non-significatif ; p valeurs non disponibles, †: calculée sur la base des données disponibles, CI non disponibles

Tableau 6: Clinical benefit per mmol/L (38,7 mg/dl) reduction in LDL-C in the Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators meta-analyses of statin therapy (Baigent et al. Lancet 2005 ; 366 : 1267-1278; Kearney et al. Lancet 2008 ; 371 : 117-125).

	HR pour tous les sujets (95% CI)	p	HR pour les sujets diabétiques p (95% CI)	
N	90 056		18 686	
Mortalité toutes causes confondues	0,88 (0,84 – 0,91)	<0,0001	0,91 (0,82 – 1,01)	0,02
Mortalité coronarienne	0,81 (0,76 – 0,85)	<0,0001	0,87 (0,76 – 1,00)	0,008
Revascularisation coronarienne	0,76 (0,73 – 0,80)	<0,0001	0,75 (0,64 – 0,88)	<0,0001
AVC fatal et non fatal	0,83 (0,78 – 0,88)	<0,0001	0,79 (0,67 – 0,93)	0,0002
IM ou mort coronarienne	0,77 (0,74 – 0,80)	<0,0001	0,78 (0,69 – 0,87)	<0,0001
Événement vasculaire majeur	0,79 (0,77 – 0,81)	<0,0001	0,79 (0,72 – 0,86)	<0,0001

HR: hazard ratio, CI: confidence interval/intervalle de confiance, IM: infarctus du myocarde, MC: maladie coronarienne

5. Aide à la perte de poids

Le groupe bibliographique a formulé la question de recherche comme suit :

Quelles sont l'efficacité et la sécurité des médicaments pour la réduction du poids dans le cadre de la prévention des maladies cardio-vasculaires ?

Réponse du groupe bibliographique :

Il avait été demandé au groupe responsable de l'examen de la littérature de ne rechercher que les études avec « critères de jugements cardiovasculaires durs ». De surcroît, seuls les médicaments disponibles sur le marché belge en 2009 ont été pris en considération. Une recherche systématique des études en relation avec des produits comme orlistat ou sibutramine n'a pu trouver aucun RCT avec critères de jugement cardiovasculaire durs.

L'essai SCOUT est actuellement en cours sur des patients à haut risque.

5.1. Généralités

De multiples études épidémiologiques ont prouvé que l'obésité, en particulier l'obésité abdominale, s'accompagne d'un risque métabolique et cardiovasculaire accru. (Poirier 2006).

L'obésité va de pair avec un risque considérablement augmenté de syndrome métabolique et de diabète de type 2, en relation avec l'insulinorésistance qui prédispose elle-même aux pathologies cardio-vasculaires. (Scheen 1996)

De l'avis de l'expert, le concept de « syndrome métabolique » présente l'avantage d'attirer l'attention sur l'existence simultanée de plusieurs anomalies qui contribuent toutes à un risque coronarien et cardiovasculaire. L'expert souligne l'importance du diabète de type 2 et le qualifie comme étant « la complication métabolique ultime » associée à l'obésité abdominale.

L'expert met également en exergue l'importance de l'obésité abdominale en tant que facteur de risque indépendant. (Després 2001)

Il ne fait aucun doute que les mesures hygiénodiététiques représentent le premier maillon de la prise en charge dans le traitement de l'obésité. Or, aucune étude n'a pu prouver que, sur la base de ces mesures, les personnes obèses améliorent leur pronostic cardiovasculaire grâce à une perte de poids. D'autre part, plusieurs études ont établi que même une perte de poids modérée de 5 à 10% du poids de départ suffit à améliorer considérablement le profil de risque métabolique (Anderson 2001). Un amaigrissement de cet ordre de grandeur s'accompagne d'une diminution du tissu adipeux viscéral pouvant atteindre 30% (Beckman 2002).

L'expert souligne le fait que cela peut prendre plusieurs années avant que des améliorations au niveau du profil métabolique se traduisent par une réduction significative du risque cardiovasculaire, et ce d'autant plus si la population obèse est relativement jeune. Les seules études qui ont pu prouver une amélioration du pronostic, et en particulier une réduction du nombre d'événements cardio-vasculaires graves, étaient des études consacrées à la chirurgie de l'obésité (Adams 2007). Dans les études en question, en dépit d'un amaigrissement spectaculaire, il a fallu un suivi de longue durée (d'environ 10 ans) avant de pouvoir établir un effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (Adams 2007, Sjöström 2007).

En cas d'échec des mesures hygiénodiététiques, le médecin peut envisager de prescrire au patient obèse présentant des facteurs de risque des médicaments qui l'aident à maigrir. L'effet des médicaments antiobésité est toutefois généralement limité et se situe fréquemment autour de 5 kg (Padwal 2004, Rucker 2007). L'expert indique qu'en raison de cet amaigrissement limité, il sera très malaisé de prouver, sur la base d'études à long terme, un effet positif de l'intervention pharmacologique sur l'incidence des affections cardiovasculaires (en effet, des études en chirurgie bariatrique avec des

pertes de poids spectaculaires demandent une dizaine d'années pour établir un effet positif). Par ailleurs, il existe un risque que pour ces raisons, les recherches ultérieures sur ces médicaments soient abandonnées.

Une revue systématique de la littérature portant sur les médicaments qui aident à la perte de poids ne relève aucune étude capable de prouver un impact positif sur l'incidence des affections cardiovasculaires.

5.2. Sibutramine

Efficacité et sécurité de la sibutramine en termes de prévention cardiovasculaire

À l'heure actuelle, la sibutramine (Reductil®) est le médicament antiobésité le plus prescrit. Il est administré en conjonction avec une restriction du nombre de calories de 500-600 kcal/jour par rapport aux besoins de base. Dans de telles conditions, la perte de poids moyenne après une année est en général supérieure de 4 à 5 kilos par rapport au placebo. Le pourcentage de patients qui parviennent à éliminer 5 à 10% de leur poids initial est multiplié par deux ou par trois. L'effet sur le poids corporel se maintient au cours de la première année, mais disparaît à l'arrêt du traitement. On observe par ailleurs une amélioration du profil lipidique, et notamment une élévation sensible de la cholestérolémie HDL (James 2000).

La sibutramine bloque la re-capture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle exerce une activité orthosympathique et induit une légère accélération de la fréquence cardiaque et une élévation de la pression artérielle. Les effets sur la glycémie et l'insulinémie sont plutôt positifs, mais sans être spectaculaires, sans aucun doute suite à l'activité sympathique.

L'AEEM a demandé au fabricant de réaliser une étude de grande envergure portant sur les effets de cette molécule chez le patient obèse, a fortiori chez le patient présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. Cet essai SCOUT (« Sibutramine Cardiovascular and Diabetes Outcome Study » (James 2005)) a été effectué sur quelque 10.000 patients et ses résultats sont attendus pour 2010. Les résultats à court terme actuellement disponibles (après 6 semaines) indiquent une efficacité du produit sur certains paramètres intermédiaires de même qu'une bonne sécurité d'emploi.

5.3. Orlistat

Efficacité et sécurité de l'orlistat en termes de prévention cardiovasculaire

Orlistat (Xenical®, Alli ®) est actuellement l'autre médicament possédant l'indication 'aide à la perte de poids' et il est utilisé en conjonction avec d'autres mesures diététiques.

Ses effets sur l'amaigrissement sont du même ordre de grandeur que ceux de la sibutramine (on ne dispose cependant pas d'études comparatives directes avec orlistat).

Orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales. De ce fait, il réduit la résorption des graisses alimentaires dans le tractus gastro-intestinal (ordre de grandeur : 30%). Grâce à ce mécanisme d'action, il n'y a pratiquement pas d'effets indésirables systémiques, mais uniquement des problèmes digestifs. La baisse de résorption des graisses explique également la diminution du taux de cholestérol plasmatique total et de la cholestérolémie HDL. (L'étude belge OBELHYX (Muls 2001) a prouvé que cette diminution est supérieure de 10% à celle que l'on pourrait attendre sur la base de la perte de poids.) De surcroît, on observe des effets bénéfiques sur l'insulinorésistance et le contrôle de la glycémie.

L'étude la plus longue avec orlistat, à savoir l'étude XENDOS ("XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects" (Torgerson 2004)), a prouvé que l'administration d'orlistat entraîne une perte de poids qui est certes modérée, mais qui est toutefois suffisante pour réduire de manière significative le risque de développement d'un diabète de type 2 et d'améliorer aussi plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires. L'objet de l'étude en question n'était cependant pas d'étudier les effets d'orlistat sur

l'incidence des facteurs de risques cardiovasculaires. À l'heure actuelle, une autre étude avec orlistat est en cours qui a pour objet ce critère d'évaluation.

5.4. Conclusion du jury

Il n'existe pas de RCT avec des critères de jugement cardiovasculaires durs. A ce jour, il n'y a pas d'arguments en faveur de la prescription de ces médicaments qui aident à la perte de poids dans le but d'améliorer le pronostic cardiovasculaire chez le patient obèse. (Niveau de recommandation 1).

6. Oméga 3

6.1. Introduction

On attribue certaines propriétés positives aux acides gras oméga 3 polyinsaturés, notamment des vertus anti-inflammatoires, vasodilatatrices, antiarythmiques et antithrombotiques.

Il convient toutefois de faire une distinction claire entre les acides gras oméga 3 qui sont administrés via l'alimentation et ceux qui sont pris sous forme de suppléments ou de médicaments à des doses surveillées.

6.2. Étude de la littérature

L'étude de la littérature a produit ce qui suit :

6.2.1. Guides de pratique

Selon la **4th Joint European Societies**, la consommation de poisson gras et la prise d'acides gras oméga 3 peuvent être associées à une réduction des événements cardio-vasculaires mortels.

Les **ATP III** guidelines reconnaissent les acides gras n-3 en tant qu'option thérapeutique (dans l'alimentation ou sous la forme de suppléments nutritionnels). Mais dans ce cas aussi, le niveau de preuve n'est pas très élevé. L'ATP III plaide instamment en faveur d'un plus grand nombre d'essais contrôlés avec une prise d'acides gras n-3 de 1-2 g/jour.

Le guide de pratique **NICE** préconise deux portions de poisson par semaine, mais pas de suppléments d'acides gras oméga 3 en prévention primaire. Elles ne recommandent pas non plus d'huile de poisson en association avec une statine.

En présence d'un nombre trop important de données contradictoires, le guide de pratique **SIGN** se limite à des conseils nutritionnels (deux repas poisson par semaine).

Selon le **NHG**, deux essais (BUR 1989 et GISSI 1999) ont prouvé des effets bénéfiques du poisson ainsi que de l'huile de poisson chez les patients cardiaques.

6.2.2. Cochrane

La méta-analyse Cochrane de Hooper (Hooper 2004) sur les acides gras oméga 3 dans la prévention primaire des cardiopathies chez les sujets avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaires, a révélé que l'on ne sait pas encore avec certitude si une alimentation riche ou supplémentée en acides gras oméga 3 a un impact sur la mortalité totale, sur un critère de jugement cardiovasculaire composite ou sur le cancer. Cela étant, il n'y a pas lieu de déconseiller un supplément en acides gras oméga 3 dans l'alimentation.

6.2.3. Autres méta-analyses et études méthodiques

D'autres méta-analyses et études méthodiques ont fourni des résultats incohérents s'agissant des effets sur la mortalité totale ou sur les événements cardio-vasculaires.

6.2.4. Études cliniques de grande envergure

On rapporte plusieurs RCT de grande envergure, mais comme nous l'avons dit plus haut, ils ne portent pas toujours sur les acides gras oméga 3 en tant que « médicament » mais parfois aussi en recommandation alimentaire ou dans une margarine.

Le dernier grand essai (GISSI-HF 2008) a établi une réduction faible, mais significative de la mortalité et des hospitalisations pour raisons cardiovasculaires pour un n-3 d'acides gras polyinsaturés de 1g/jour chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Dans l'essai ouvert japonais JELIS (Yokoyama 2007), en cas d'hypercholestérolémie, l'association d'une dose de 1,8 g/jour d'EPA plus une statine a induit une réduction significative des événements coronariens, mais pas de la mort subite ou du décès cardiovasculaire. Dans une sous-analyse ultérieure (2008), l'EPA n'a pas réduit l'AVC primaire mais bien l'AVC récurrent.

L'étude GISSI-PREVENTIONE (GISSI 1999) a prouvé qu'un supplément n-3 d'acides gras oméga 3 réduit le critère de jugement composite primaire de même que la mortalité totale et cardiovasculaire. (Prévention primaire).

Un certain nombre d'études sont considérées comme moins pertinentes alors qu'elles mentionnent parfois des résultats partiellement bénéfiques : DART (Burr 1989) et DART-II (Burr 2003) (conseil nutritionnel), Lyon Diet Heart Study (de Lorgeril 1994, de Lorgeril 1999) (type de margarine (ALA – acide alpha linoléique) (prévention secondaire).

La grande étude RCT OMEGA avec des suppléments de 1 g d'acides gras oméga 3 n'a mis aucun effet en évidence (non publiée). Dans ce RCT, quelque 3.851 patients ont été traités pendant un an à partir de 3 à 14 jours après un infarctus du myocarde aigu avec 1 g d'acide gras oméga 3 ou un placebo. Dans les deux groupes, le critère de jugement primaire (mort subite) et tous les critères de jugement secondaires (mortalité totale, nouvel infarctus du myocarde, AVC, arythmies, hospitalisation) restent identiques.

6.3. Expert

L'expert a fourni les informations suivantes :

Les méta-analyses de Hooper 2004 (Hooper 2004) donnent des résultats pauvres sur le risque cardiovasculaire. La méta-analyse de Bucher et al. (Bucher 2002), qui prend en compte aussi bien les essais effectués avec l'acide alpha linoléique que ceux conduits avec les acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga 3, retrouve une diminution de 30 % des morts subites et de 20 % de la mortalité totale.

Les études d'observation ont été menées sur des effectifs allant jusqu'à environ 80.000 personnes et pour des durées maximales de 30 années. Les deux tiers des études basées sur le suivi des habitudes alimentaires montrent une association inverse entre consommation de produits de la mer et risque cardio-vasculaire, ceci étant d'autant plus vrai que la durée de l'observation augmente. Des associations avec des taux de mortalité cardio-vasculaire réduits jusqu'à 50 % ont pu être constatées (Breslow 2006, Harris 2008, Riediger 2009). Cependant, de par leur nature méthodologique, ces travaux ne permettent pas d'établir une relation de causalité ni de faire la part de ce qui revient aux acides gras oméga 3 et à d'autres constituants des aliments qui les contiennent, voire aux habitudes hygiéno-diététiques associées à la consommation de ces produits.

Cependant plusieurs essais majeurs contrôlés en simple aveugle ayant inclus chacun au moins 300 personnes sur une durée de suivi supérieure à 1 an montrent une réduction franche et significative de la mortalité cardio-vasculaire en situation de prévention secondaire. La morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont été abaissées avec l'administration de produits enrichis en acide alpha linoléique lors de l'étude LYON (Lyon Diet Heart Study, essai d'intervention contrôlé comportant, entre autre, une margarine enrichie administrée en double aveugle (de Lorgeril 1994 et de Lorgeril 1999)) et de l'étude indo-méditerranéenne (Singh 2002). Il a été observé une diminution de la mortalité totale, de la mort subite et de la mortalité cardiovasculaire (étude GISSI2 (GISSI 1999)) et une diminution de la

mortalité dans l'étude DART (Diet and Reinfarction Trial (Burr 1989)) sans diminution de l'incidence des infarctus non mortels lors de ces deux dernières études qui employaient des acides gras à longue chaîne oméga 3 ou du poisson gras.

Toutefois, l'interprétation de l'étude LYON est compliquée par le fait que les mesures diététiques ont conduit à modifier profondément les apports de nombreux nutriments, comme en témoigne la réduction des apports journaliers en cholestérol de 210 à 125 mg/jour. De manière surprenante, il apparaît que l'étude GISSI, qui a inclus le plus grand nombre de sujets (11.324 individus), présente une méthodologie qui n'est pas totalement rigoureuse, puisqu'elle est ouverte, alors qu'elle pouvait être aisément conduite en double aveugle, s'agissant d'un supplément administré sous forme de capsules (GISSI 1999). Par ailleurs, cette étude GISSI est déjà une étude ancienne, réalisée chez des patients qui ne bénéficiaient pas, pour la plupart, de l'ensemble des médicaments de protection cardiovasculaire recommandés maintenant en prévention secondaire (statine, aspirine, bêta-bloquant, ...). On ne peut, dès lors, affirmer que l'effet de protection observé dans l'étude GISSI avec l'apport de suppléments en oméga 3 serait également observé chez des sujets coronariens traités selon les recommandations actuelles. Par ailleurs, il apparaît que les effets positifs concernent surtout les morts subites et sont maximum durant la première année suivant l'accident coronarien aigu.

Peu d'études ont été conduites en situation de prévention primaire pour établir l'intérêt de l'enrichissement de l'alimentation en acides gras oméga 3 pour la population générale. Par ailleurs, le nombre d'événements cardio-vasculaires dans cette population à plus faible risque est tellement limité qu'il est difficile, voire impossible, d'atteindre une puissance statistique suffisante pour pouvoir tirer des conclusions définitives. Dès lors, il est impossible de donner des recommandations précises dans cette population, hormis de respecter une alimentation équilibrée et saine, avec un apport régulier de poisson gras (Mead 2006, Harris 2009).

6.4. À quelle dose ?

Les apports recommandés en acides gras oméga 3 varient d'un pays à l'autre et sont compris entre 0,5 et 2 % de l'apport énergétique ; les apports recommandés en ALA sont compris entre 0,6 et 1,2 % de l'apport énergétique, soit 1 à 2 g/jour.

Les apports réels sont généralement insuffisants et l'augmentation de notre consommation d'aliments riches en oméga 3 pourrait être bénéfique dans la plupart des cas. Une façon de le faire serait de manger des poissons gras une à deux fois par semaine et de remplacer occasionnellement l'huile de tournesol par de l'huile de colza.

La plupart des études d'intervention ont été souvent réalisées avec des doses importantes d'acides gras oméga 3 à longue chaîne, atteignant 2 à plus de 10 fois les apports nutritionnels conseillés dans le cas du DHA. Les doses supplémentaires d'acide alpha linoléique employées lors de la Lyon Diet Heart Study et lors de l'étude de Singh étaient plus modérées, de l'ordre de 1,8 g/jour et correspondant à des doses nutritionnelles (apports nutritionnels conseillés de 2 g/jour pour l'acide alpha linoléique pour l'homme adulte). Il apparaît que des doses plus proches des apports recommandés peuvent exercer des effets biologiques mesurés *ex vivo* lors d'études contrôlées effectuées chez l'homme.

A forte concentration, l'EPA et le DHA sont, en effet, pro-oxydants dans les plaquettes, alors qu'ils sont antioxydants à faible concentration. Ces données suggèrent que des apports pharmacologiques ne sont pas nécessairement indispensables (et pourraient même exercer certains effets néfastes) et que des doses modérées telles qu'elles sont observées en alimentation courante pourraient déjà exercer des effets bénéfiques.

Compte tenu de la susceptibilité peroxydative particulière des acides gras oméga 3 (nombreuses insaturations) et de l'absence d'intérêt nutritionnel (voire de la nocivité potentielle) d'un apport de ces acides gras sous une forme peroxydée, la limite d'apport maximal admissible pour les acides gras polyinsaturés à longue chaîne de type oméga 3 devrait se situer à 2,0 g/jour, seuil proche des valeurs moyennes observées dans des populations ayant une consommation quotidienne importante de produits marins.

En prévention primaire et secondaire

Quelles indications sont-elles actuellement validées sur la base de l'efficacité / sécurité ?

- Dans l'ensemble, nous pouvons dire que des données contradictoires portant sur les effets des acides gras oméga 3 sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires sont disponibles.
- Il existe davantage de données à propos des acides gras oméga 3 dans l'alimentation par rapport aux oméga 3 à doses contrôlées. Par ailleurs, les données positives disponibles sont plus nombreuses pour la prévention secondaire que primaire. (Niveau de recommandation 2)
- Une hygiène de vie comprenant une alimentation saine et équilibrée avec des apports en acides gras oméga 3 sous la forme de poissons gras et d'aliments riches en acide alpha linoléique (par exemple, beaucoup de graines de lin, de noix, de colza Canola et d'huile de soja), une bonne dose de dépense physique et un régime méditerranéen est de la plus haute importance. (Niveau de recommandation 2)
- Jusqu'à présent, on ne dispose pas de preuves suffisantes permettant d'attester que l'adjonction d'acides gras oméga 3 à un traitement actuel optimal des pathologies cardiovasculaires apporte une valeur ajoutée. (Niveau de recommandation 2)

7. Antioxydants

7.1. Quelles indications sont-elles actuellement validées sur la base de l'efficacité / sécurité ?

Le stress oxydatif en tant que facteur de causalité dans la pathogenèse de l'athérosclérose étant bien documenté, on pourrait s'attendre à ce qu'une supplémentation en vitamines antioxydantes (notamment les vitamines A, E et C) se justifie.

Les études épidémiologiques mentionnent des résultats positifs chez les sujets qui, spontanément ou pas, absorbent déjà des quantités importantes d'antioxydants via leur alimentation (Scheen 2000). Une alimentation riche en antioxydants, en fruits et légumes, de type méditerranéenne reste un must absolu (Mead 2006). En revanche, s'agissant des suppléments en antioxydants, pour l'heure, on ne dispose pas encore de preuves généralement concluantes. Les études en la matière sont particulièrement complexes et toujours en cours.

Si l'on désire malgré tout administrer des antioxydants, les vitamines A et E semblent ne pas être conseillées car elles induisent une hausse de la mortalité, certes faible, mais significative (Bjelakovic 2008).

7.2. À quelle dose ?

Cette question n'est pas pertinente puisqu'à l'heure actuelle, les preuves scientifiques relatives aux antioxydants restent insuffisantes.

7.3. Quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

Cette question est elle aussi sans pertinence, les preuves scientifiques faisant défaut.

8. Acide folique

8.1. Quelles sont les indications actuellement validées en fonction de l'efficacité/sécurité ?

Il existe actuellement dans le secteur de la santé un intérêt croissant pour les mesures hygiéno-diététiques en tant qu'adjuvant dans la lutte contre les maladies cardiovasculaires.

Les folates alimentaire, de même que l'acide folique dans les suppléments nutritionnels et les aliments enrichis en folates, abaissent un taux d'homocystéine trop élevé. De là à savoir si cette diminution se traduit à son tour par un risque réduit de pathologies cardiovasculaires, le débat entre scientifiques fait actuellement encore rage, comme en attestent les références mentionnées et développées ci-dessous.

La question se pose de savoir s'il est nécessaire ou utile d'ajouter des médicaments recelant de l'acide folique aux moyens déjà existants et probants dans le cadre de l'incidence des pathologies cardiovasculaires.

Suite aux résultats prometteurs des recherches épidémiologiques antérieures, ces dernières années, plusieurs études cliniques contrôlées ont été réalisées avec l'acide folique.

Bien qu'une méta-analyse d'études d'observation ait établi qu'une diminution de l'homocystéine plasmatique (jusqu'à < 3 micromoles versus 25% respectivement), abaisse, d'une part, le risque de coronaropathie ischémique de 16% vs 11%, et le risque d'affections cardiovasculaires, d'autre part, de 24% vs 19% (Wald 2002, HSC 2002), ces données sont réfutées par deux RCT : ARIC (Wierzbicki 2007) et MRFIT (Antoniades 2009).

Des études sur le terrain (contrôlées et randomisées) n'ont pas pu prouver qu'une diminution de l'homocystéine, via l'adjonction d'acide folique et de vitamine B, induirait une baisse de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale (VISP (Toole 2004), HOPE (Bona 2006, NORVIT (Lonn 2006)). En conséquence, selon cette analyse, l'homocystéine serait un marqueur plutôt qu'un facteur de causalité des affections et pathologies cardiovasculaires. De ce fait, le taux d'homocystéine ne doit pas être dépisté en routine dans le cadre de la prévention.

Dans deux autres études sur le terrain (Wierzbicki 2007 et Antoniades 2009), les auteurs concluent qu'il ne faut pas plaider en faveur d'un dosage en routine de l'homocystéine ni d'une adjonction de suppléments de vitamines, notamment d'acide folique, dans le cadre de la prévention des pathologies cardiovasculaires au sein de la population lambda 'en bonne santé' ni dans le cas des sujets à risque accru.

8.2. À quelle dose ?

Non pertinent.

8.3. Quelles sont les associations médicamenteuses recommandées ou à éviter en matière de prévention cardiovasculaire ?

Nous n'avons connaissance d'aucune association dans ce contexte.

8.4. Conclusion du jury

L'administration de l'acide folique n'a jusqu'à présent pas sa place aussi bien dans la prévention primaire que secondaire des affections cardiovasculaires.

Conclusions générales

Avant toute chose, le jury souhaite insister sur le fait que ces mesures médicamenteuses dans la prévention des affections cardiovasculaires doivent souvent être considérées comme des solutions de rechange, dans le cas où la prise en charge non médicamenteuse ne donne pas de résultats suffisants. Des aménagements du mode de vie dans la durée restent primordiaux et ne doivent bénéficier d'un soutien médicamenteux que si celui-ci s'impose. En règle générale, nous pouvons de toute façon affirmer que les éléments probants tangibles en faveur du traitement médicamenteux font souvent défaut (sevrage tabagique, perte de poids, acides gras oméga 3).

Le jury est d'avis que le clinicien doit tenir compte du risque cardiovasculaire global du patient et que pour ce faire, en Belgique, le meilleur choix reste la table « Score risk », même si elle présente certaines limitations. En outre, tout facteur de risque affichant une forte élévation doit être rectifié, certainement le comportement par rapport au tabac.

Quelles sont les principales conclusions du présent rapport du jury et quels sont les éléments neufs ?

1. Utilisation des antiagrégants plaquettaires

Il n'existe aucune preuve d'un avantage quelconque de l'adjonction de l'aspirine en prévention primaire chez les personnes présentant un risque cardiovasculaire faible à modéré, même les diabétiques de type 2. Chez les sujets à risque élevé, l'avantage d'une faible dose d'aspirine est comparable au risque de saignement. En prévention secondaire, l'administration d'aspirine (80 à 100 mg/jour) est nécessaire.

S'agissant de **clopidogrel**, il n'a certainement pas sa place dans la prévention primaire. En prévention secondaire, il reste un produit de second choix et une solution de rechange possible en cas d'allergie ou d'intolérance à l'aspirine. Dans l'étude CAPRIE, si les auteurs avancent un avantage statistiquement significatif pour clopidogrel, celui-ci n'est pas cliniquement pertinent. Dans un tel contexte, de nombreuses prescriptions actuelles pour clopidogrel ne sont pas pertinentes.

L'association d'**aspirine et de clopidogrel** n'est indiquée que durant la première année qui suit un syndrome coronarien aigu ou une angioplastie.

S'agissant de la **ticlopidine**, elle n'a plus sa place en prévention primaire ou secondaire. Quant au **dipyridamole**, sa prescription en association avec l'aspirine dans la prévention secondaire de l'AVC reste une indication relative.

2. IEC et sartans en tant que molécules cardioprotectrices générales ?

Les patients à haut risque peuvent-ils attendre un avantage supplémentaire dans le cadre de leur prévention cardiovasculaire d'un traitement avec un **IEC** ? En dépit du fait que ce médicament fasse le plus souvent partie du traitement standard chez ces patients (diabète, insuffisance rénale, pathologies cérébro-vasculaires et cardiovasculaires, hypertension), il se peut qu'il y ait un effet supplémentaire positif indépendant sur la protection cardiovasculaire à long terme (études réalisées avec ramipril et perindopril). En cas d'intolérance, un **sartan** (telmisartan) peut être envisagé.

3. Aide médicamenteux au sevrage tabagique

Avant tout, le jury souhaite faire remarquer que, malheureusement, une comparaison entre les stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses dans le sevrage tabagique fait défaut.

En ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique, tous les produits disponibles sont efficaces, mais **la thérapie de substitution de la nicotine** reste la référence. Pour la **varénicline**, à l'heure actuelle, les effets cardiaques et psychiques à long terme ne sont pas suffisamment connus. Quant à la **nortryptiline**, bien que peu onéreuse, elle présente les effets indésirables cholinergiques connus des antidépresseurs tricycliques. Enfin, avec **bupropione**, la prudence est également de rigueur en raison des effets secondaires.

4. Observations à propos des médicaments hypolipidémiants

Pour **ezetimibe**, des études cliniques avec critères de jugement durs font défaut et la sécurité d'emploi à long terme n'est pas connue non plus. L'utilisation de ces produits en tant que deuxième ou troisième choix en cas d'intolérance aux statines ou en combinaison avec celles-ci doit encore être explorée plus avant.

À l'heure actuelle, l'**acide nicotinique** n'est plus disponible en Belgique. Du reste, il n'existe que peu de preuves, de surcroît contradictoires, sur l'action de ce produit.

Faut-il prescrire des **statines** à tous les patients souffrant d'**insuffisance cardiaque** ? En soi, l'insuffisance cardiaque ne constitue pas une indication pour les statines, ce qui était cependant le cas pour un risque cardiovasculaire absolu élevé existant. En conséquence, pour ces raisons, un traitement existant avec une statine peut être maintenu. Le même constat est du reste également valable chez les patients souffrant d'**insuffisance rénale**. En outre, chez ces patients, on intervient trop tard si l'on doit encore initier le traitement au cours de la phase de dialyse ou de greffe dans la maladie.

S'agissant du débat portant sur **une dose plus élevée ou moins élevée de statines**, le jury conclut ce qui suit : en prévention primaire, il n'y a pas de preuves plaidant en faveur d'une intensification du traitement. En prévention secondaire, chez les patients souffrant de syndrome coronarien aigu ou chronique, on peut envisager d'intensifier la dose de statines, tout en tenant compte des effets secondaires et du coût.

Les **fibrates** jouent un rôle de second choix chez les patients à risque cardiovasculaire élevé qui sont intolérants aux statines. Même dans la thérapie combinée avec une statine, la valeur ajoutée du fibrate est insuffisamment établie.

5. Aide médicamenteuse à la perte de poids

La perte de poids grâce à des mesures hygiéno-diététiques ou à des médicaments est plutôt modeste et des études à long terme (de 10 ans au minimum) s'imposent afin de pouvoir prouver un effet sur les critères de jugements cardiovasculaires durs. Ces études à long terme font défaut pour **sibutramine** et **orlistat**. En conséquence, il n'existe pas d'éléments probants tangibles de l'efficacité de ces produits dans le pronostic cardiovasculaire.

6. À propos des suppléments d'acides gras oméga 3, d'antioxydants et d'acide folique

Différentes études avancent des données contradictoires concernant les effets des **acides gras oméga 3** sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. On dispose d'éléments plus positifs sur des apports supplémentaires via l'alimentation (poissons gras, noix, huile de soja, régime méditerranéen) par rapport à des doses supplémentaires administrées sous contrôle. Il y a aussi plus de données positives disponibles dans la prévention secondaire que dans la prévention primaire. Dans l'ensemble, il y a trop peu de preuves attestant que l'ajout d'acides gras oméga 3 à un traitement actuel optimal représente une plus-value dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. Le même constat vaut pour les **antioxydants** et l'**acide folique**.

Le jury remercie tous ceux et celles qui ont permis l'organisation de cette réunion de consensus et la rédaction du présent rapport. Grâce à ce travail, nous espérons avoir apporté une certaine clarté sur la question tant pour le clinicien que pour son patient. Nous constatons en effet le niveau de preuve le plus élevé pour certaines positions, même si un manque manifeste d'évidence scientifique pour plusieurs domaines de la prévention cardiovasculaire est également constaté.

Bibliografie

Adams TD, Gress RE, Smith SD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-761.

Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2007 Aug;93(8):914-21.

Allemann S, Diem P, Egger M, Christ ER, Stettler C. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(3):617-23.

Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management : effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl 4): 326S-34S.

Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991 January;83(1):356-62.

Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis : form folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 6-15.

Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of foscipril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2809-16.

Aubin HJ, Bobak A, Britton JR et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open label trial. *Thorax* 2008;63:717-724.

Aveyard P, Johnson C, Fillingham S. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008, 336, 1223 – 1233.

Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology, and management*. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.

Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.

Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006 January 18;295(3):306-13.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.

- Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):185-97.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (2): CD007176.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-1588.
- Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1551-62.
- Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol*. 2008 Apr 1;101(7):960-6.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2058-68.
- Breslow JL. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 (Suppl) : 1477S-1482S.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92, doi: 10.1136/bmj.b92 (Published 16 February 2009)
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1583-92.
- Bucher HC, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Feb;19(2):187-95.
- Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Feb;57(2):193-200.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989 Sep 30;2(8666):757-61.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1, Art. No: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub2.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6):1245-55.

Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):438-45.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;;348(9038):1329-39.

Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988;223(5):405-18.

CDP. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease. *JAMA* 1975; 231: 360 - 381.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, De BD, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 June;24(11):987-1003.

De Lorgeril M, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):779-85.

Dembowski E, Davidson MH. Statin and ezetimibe combination therapy in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009 Apr;16(2):183-8.

Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity : need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720.

DIAS Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001 Mar 24;357(9260):905-10.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996 November;143(1-2):1-13.

Eisenberg MJ, Fillion KB, Yavin D et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal* 2008; 179: 135-144.

Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, Richmond W, Mather H, Sharp P, Feher MD. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):641-8.

Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*. 1996;347(9005):849-53.

Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control*. 2006 Aug;15(4):280-5.

Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004 September 7;110(10):1202-8.

Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):782-8.

Freedman JE. The aspirin resistance controversy: clinical entity or platelet heterogeneity? *Circulation* 2006 June 27;113(25):2865-7.

Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ et al. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1223-30

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1231-9.

Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U; BIP Study Group. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 29;51(4):459-65.

Gould AL, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther*. 2007 May;29(5):778-94

Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk. *Circulation* 2008 June 3;117(22):2875-83.

Grupo Italiano per la Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.

Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006 May 20;367(9523):1665-73.

Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2375-84.

Harris WS, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 117: 902-907.

Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk : Clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008; 197: 12-24.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000 Jan 22;355(9200):253-9.

Hermans, M-P, Amoussou-Guenou, K.D. Utilisation et sous-utilisation de l'aspirine à faible dose dans la prévention cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 : analyse de la cohorte UCL. Louvain Medical 2007;2007(126):179-85.

Holdaas H, Wanner C, Abletshauser C, Gimpelewicz C, Isaacsohn J. The effect of fluvastatin on cardiac outcomes in patients with moderate to severe renal insufficiency: a pooled analysis of double-blind, randomized trials. Int J Cardiol. 2007 Apr 12;117(1):64-74.

Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke : A meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2015-2022.

Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol 2002 July 17;40(2):231-7.

Hooper L, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane 2004; Cochrane Database Syst Rev 2004 Oct 18;(4):CD003177.

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (review). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007 Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD000031.pub3.

Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood 2006 October 1;108(7):2244-7.

Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. Aliment Pharmacol Ther 2006 January 15;23(2):235-42.

James WPT, Astrup A, Fier N, et al for the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss : a randomised trial. Lancet 2000; 356: 2119-2125.

James WPT. The SCOUT study : risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. Eur Heart J 2005; 7 (Suppl L): L44-8.

Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ. 2008 Feb 26;178(5):576-84.

Kamanna VS, Vo A, Kashyap ML. Nicotinic acid: recent developments. Curr Opin Cardiol. 2008 Jul;23(4):393-8.

Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61.

Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD005158.

Kinnunen T, Korhonen T, Garvey AJ. Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial. Authors: Int J Psychiatry Med. 2008;38(3):373-89.

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2248-61.

Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-1577.

Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, Elinoff V, Elis A, Mitchel Y, Sirah W, Betteridge A, Reyes R, Yu Q, Kuznetsova O, Sisk CM, Pasternak RC, Paolini JF. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract*. 2008 Dec;62(12):1959-70.

Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Ménard J; DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*. 2004 Feb 28;328(7438):495.

McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL, et al. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counselling. *Nicotine & Tobacco Research* Volume 10, Number 4 (April 2008) 717–729

Mead A, Atkinson G, Albin D, et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19: 401-419.

Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Nov 16;325(7373):1139.

Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 December 15;90(24):11693-7.

Mitka M. Amid Lingering Questions, FDA Repeals LDL Cholesterol-Lowering Medication. *JAMA* 2009; 301: 813-5.

Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L for the OBELHYX Study Group. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolaemia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1713-1721.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Brief interventions and referral for smoking cessation in primary care and other settings, 2007

Navaneethan SD, Shrivastava R. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004289. DOI: 10.1002/14651858.CD004289.pub2.

New Zealand Smoking Cessation Guidelines (2007)

Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KR, Williams KE, Billing CB Jr. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul;24(7):1931-41.

Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. for the CAMELOT Investigators. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, November 10, 2004; 292: 2217 - 2225.

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 November 12;300(18):2134-41.

Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004094.

Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009 May;265(5):568-80

Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829-40.

Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353(22):2373-83.

Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1357-66.

Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, Bass T, Pepine C, Texter M, Haber H, Uprichard A, Cashin-Hemphill L, Lees RS; QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2001 May 1;87(9):1058-63.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.

Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun;70(6):815-28.

Prochazka AV, Kick S, Steinbrunn C et al. A Randomized Trial of Nortriptyline Combined With Transdermal Nicotine for Smoking Cessation. *Arch Intern Med*. 2004;164:2229-2233

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.

Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 29;51(4):415-26.

Riediger ND, et al. A systematic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 668-679.

Roncaglioni, de GG. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001 January 13;357(9250):89-95.

Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1343-56.

Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-1199.

Sadek MM, Haddad T, Haddad H. The role of statins in chronic heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009;24:167-71.

Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus - A pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol.* 2009 Feb 16. [Epub ahead of print]

Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease--a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J.* 2007 Nov;154(5):943-53.

Scheen AJ. Insulin resistance syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 1996; 51 : 65-69.

Scheen AJ. Vitamines antioxydantes dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. 1ère partie : le point sur les études épidémiologiques. *Rev Med Liège* 2000 ; **55** : 11-18.

Schmitz JM, Stotts AL, MooneyME, et al. Bupropion and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation in women. *Nicotine & Tobacco Research* Volume 9, Number 6 (June 2007) 699–709.

Scotland Health and ASH Scotland :Smoking Cessation Guidelines (2007)

Shah SD, Wilken LA, Winkler SR, Lin SJ. Systematic review and meta-analysis of combination therapy for smoking cessation. *Journal of the American Pharmacists Association* 2008; 48: 659-665.

Singh RB, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study) : a randomised single blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455-1461.

Sjöström L, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752.

Squizzato A, Keller TT, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005158.

Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000 March 14;101(10):1097-101.

Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, Issue 2. DOI:10.1002/14651858.CD001007.pub2.

Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008 Mar 22;336(7645):645-51.

Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 11;165(7):725-30.

Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(12):3748-54.

Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 21;138(2):98-104.

Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death : the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-575.

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161.

US Department of Health and Human Services : Treating Tobacco Use and Dependence, 2008

Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease : Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-1206.

Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;21;353(3):238-48.

Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, Monick E, Brown BG, Gotto AM Jr. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 18;142(2):95-104.

Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease : a review of the evidence. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 143-149.

Wu P, Wilson K, Dimoulas P et al. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006, 6, 300 (16p.)

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007 Mar 31;369(9567):1090-8.

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008 Sep 18;359(12):1225-37. = YUSUF 2008/3.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145-53.

Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Sep 27;372(9644):1174-83. = YUSUF 2008/2

Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk. *N Engl J Med.* 2008; 358:1547-59. = YUSUF 2008/1.