



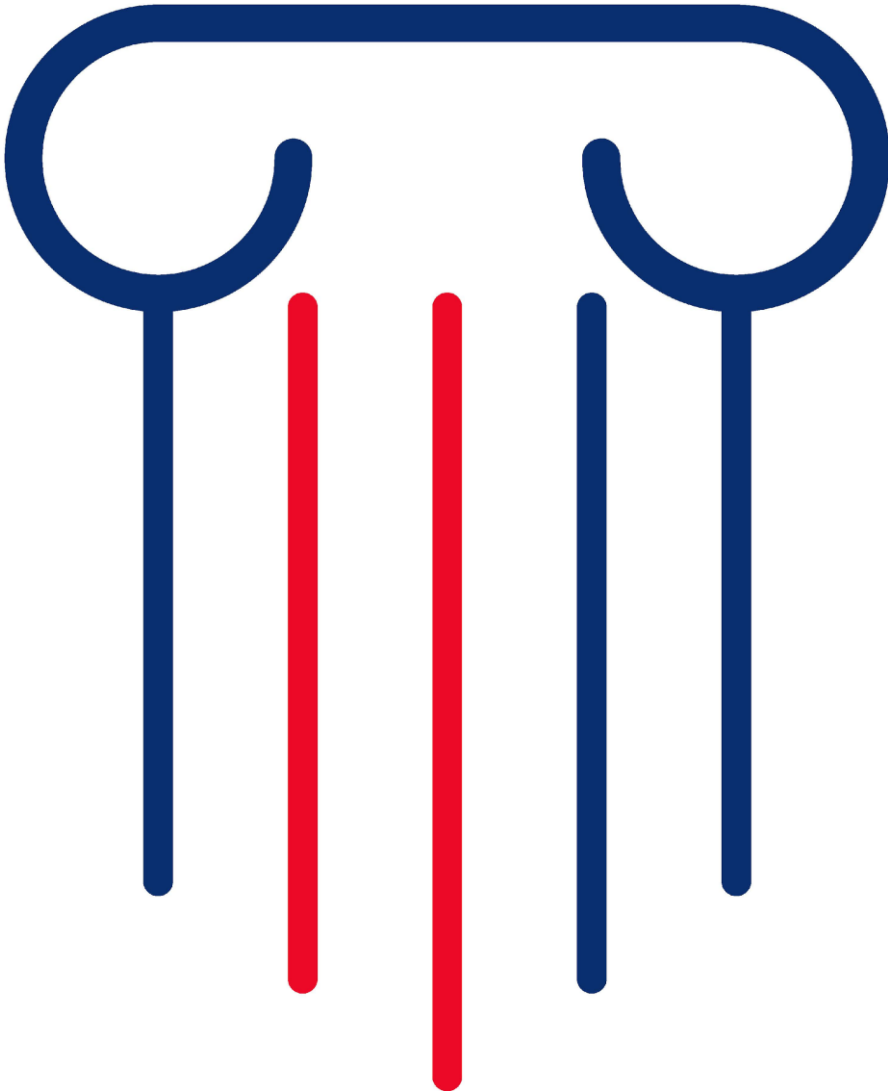
République Tunisienne
Ministère de la Santé

Avis d'Evaluation des Interventions et des Technologies de Santé

Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire

Juillet 2020





L'Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé

Avis d'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé

Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire

Edition : Juillet 2020

ISBN : 978-9973-0935-5-4

©Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé

Site Internet : www.ineas.tn

Ce document a été réalisé suite à une saisine de la CNAM dans le cadre d'une collaboration scientifique avec :

- La Société Tunisienne de Cardiologie et de Chirurgie Cardiovasculaire (STCCCV)
- La Société Tunisienne d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (STEDIAM)
- La Société Tunisienne de Médecine Interne (STMI)
- La Société Tunisienne de Médecine de Famille (STMF)
- La Société des Médecins Généralistes de Tunisie (SMGT)
- La Société Tunisienne de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale (STNDT)
- La Société Tunisienne des Biologie Clinique (STBC)
- La Société Tunisienne de Tabacologie et des Comportements d'Addiction (STTACA)
- La Société Tunisienne des Maladies Respiratoires et d'Allergologie (STMRA)
- L'Association Tunisienne de Neurologie (ATN)
- L'Association Tunisienne des Sciences de la Nutrition (ATSN)
- L'Association Tunisienne d'Etude et de Recherche sur l'Athérosclérose (ATERA)
- La Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM)
- La Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM)
- Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)

L'INEAS remercie tous les experts, les sociétés savantes et les institutions publiques qui ont participé à l'élaboration du présent document.

Le document est accessible en ligne dans la section "Publications" de notre site web:

<http://www.ineas.tn/fr/publications>

Pour citer ce document : Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardio-vasculaire. Direction de L'Evaluation des Interventions et Technologies de Santé. Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé. Juillet 2020

Equipe INEAS

JEBALI Marie Christine	Coordinatrice scientifique du projet, chargée du service de l'évaluation des équipements médicaux, direction de l'évaluation des interventions et technologies de santé
Dr GRATI Hela	Chef de service de l'évaluation des médicaments, direction de l'évaluation des interventions et technologies de santé
Dr HARZALLAH Nabil	Chargé du service évaluation des actes professionnels, direction de l'évaluation des interventions et technologies de santé
Dr JAMELEDDINE Mouna	Directrice de l'évaluation des interventions et technologies de santé

En collaboration avec la direction de la qualité des soins et sécurité des patients

OUERTATANI Hella	Chef de service des parcours de soins – direction qualité des soins et sécurité des patients
Dr BEN HAMOUDA Mohamed	Chef de service des guides de pratique clinique - direction qualité des soins et sécurité des patients
Dr BEN BRAHEM Asma	Directrice de la qualité des soins et sécurité des patients

Recherche de l'information scientifique

JLASSI Khalil	Responsable du service documentation et archivage
----------------------	---

Direction Générale

Pr ZEGHAL Khaled	Ancien Directeur Général de l'INEAS
Pr HAMOUDA Chokri	Directeur Général de l'INEAS

Experts du groupe de travail

Dr ABDESSALEM Salem	Cardiologue interventionnel de libre pratique, ancien professeur agrégé, représentant de la STCCCV
Dr ABID Leila	Professeur en cardiologie, présidente de la STCCCV
Dr ABID Mohamed	Professeur en endocrinologie, président de la STEDIAM
Dr ADDAD Faouzi	Professeur en cardiologie, représentant de la STCCCV
Dr ALOUANE Leila	Professeur en Sciences de la nutrition
Dr ATTIA Nabil	Professeur en biochimie
Dr BACCAR Hedi	Cardiologue de libre pratique, ancien professeur en cardiologie, représentant de la STCCCV
Dr BEN FATMA Lilia	Professeur agrégé en néphrologie, représentante de la STNDT
Dr BEN GHORBEL Imed	Professeur en médecine interne, représentant de l'ATERA
Dr BEN LAMINE Zied	Médecin généraliste de libre pratique, président de la STMF
Dr BEN ROMDHANE Habiba	Professeur émérite en médecine préventive
Dr BESBES Mohamed Hechmi	Médecin généraliste de libre pratique, président de la SMGT
Dr BOUSLAMA Kamel	Professeur en médecine interne, représentant de la STMI
Dr DRISSA Habiba	Professeur en cardiologie, représentante de la STCCCV
Dr EL AIDLI Sihem	Professeur en pharmacologie, représentante du CNPV
Dr FEKI Moncef	Professeur en biochimie clinique
Dr GARGOURI-BERRECHID Amina	Professeur en neurologie, représentante de l'ATN
Dr GHOZZI Nesrine	Pharmacienne, représentante de la DPM

Dr GOUCHA Rim	Professeur en néphrologie, présidente de la STNDT
Pr GOUIDER Riadh	Professeur en neurologie, président de l'ATN
Dr HAJJI ZARROUK Saïda	Médecin de libre pratique, représentante de la SMGT
Dr JAMOUSSE KAMOUN Henda	Professeur en nutrition, présidente de l'ATSN
Dr JAZIRI Fatima	Assistante HU en médecine interne, représentante de la STMI
Dr JEMEL Manel	Assistante HU en endocrinologie-diabétologie, représentante de la STEDIAM
Dr KABLOUTI Azza	Pharmacien conseil, représentante de la CNAM
Dr KAOUEL Karim	Chirurgien cardiovasculaire de libre pratique, ancien professeur agrégé, représentant de la STCCV
Dr KHOCHTALI Ines	Professeur en endocrinologie, représentante de la STEDIAM
Dr KOUBAA Alia	Médecin de la santé publique, représentante de la STMF
Dr MESSAOUD Taïeb	Professeur en biochimie, président de la STBC
Dr MILI Fares	Pneumologue de libre pratique, président de la STTACA
Dr RACIL Hajer	Professeur en pneumologie, représentante de la STTACA
Dr ZAKHAMA Lilia	Professeur en cardiologie, représentante de la STCCV
Dr ZGHAL Nazih	Cardiologue de libre pratique, représentante de la STCCV

Experts du groupe de relecture

Dr BEN ABDELGHANI Khaoula	Professeur agrégé en médecine interne, représentante de la STMI
Dr BEN SALEM Mohamed Nabil	Médecin major de la santé publique, ancien directeur de l'unité de coordination technique de l'INEAS
Dr GAIED Hanene	Assistante HU en néphrologie, représentante de la STNDT
Dr GAMRA Habib	Professeur en cardiologie, représentant de la STCCCV
Dr HAMIDA Sondess	Pharmacien conseil, représentante de la CNAM
Dr JOMAA Walid	Professeur agrégé en cardiologie, représentant de la STCCCV
Dr JEMILI BEN YOUSSEF Soumaia	Médecin généraliste de libre pratique, représentante de la SMGT
Dr KASTALLI Sarrah	Professeur en pharmacologie, représentante du CNPV
Dr KACEM Imen	Professeur agrégé en neurologie, représentante de la STN
Dr KHIARI Karima	Professeur en endocrinologie, représentante de la STEDIAM
Dr MASMOUDI Mounira	Médecin inspecteur, représentante de la STTACA
Dr TAKTAK Imen	Médecin conseil, représentante de la CNAM

Nos vifs remerciements s'adressent au **Dr Slim Slama**, conseiller régional en prévention des maladies non transmissibles au bureau régional de l'OMS, pour sa précieuse contribution à cet ouvrage.

L'Évaluation des Technologies de Santé (Health Technology Assessment)

Qu'est-ce qu'une technologie de santé ?

Une technologie de santé est définie comme l'application d'un champ de connaissances à des fins pratiques. Elle peut être définie également comme « toute intervention pouvant être utilisée pour promouvoir la santé, prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie, faire de la rééducation ou fournir des soins de longue durée. Ainsi, le terme « technologie de santé » peut être employé pour de nombreuses interventions dans un système de santé telles que :

- Les médicaments
- Les dispositifs médicaux
- Les procédures médicales et chirurgicales
- Les stratégies et les programmes de santé

En quoi consiste l'évaluation des technologies de santé (ETS ou HTA en anglais) ?

L'évaluation des technologies de santé est une discipline de recherche qui examine les conséquences à court et à long terme de l'utilisation d'une technologie de santé. C'est un processus pluridisciplinaire ayant pour objectif de faire la synthèse des données scientifiques sur les aspects médicaux, sociaux, économiques et éthiques liés à l'utilisation d'une technologie de santé. Il vise à le faire de manière systématique, transparente, impartiale et rigoureuse. L'objectif de l'ETS est d'étudier l'opportunité d'investir dans les technologies de santé pour informer la prise de décision.

Les organismes d'ETS se concentrent sur les preuves du bénéfice net (apporté par rapport au standard thérapeutique d'un contexte donné) et de rentabilité (coût-efficacité) par rapport à ce standard (pris en charge par la collectivité). L'ETS vise à étayer les décisions prises en faveur des technologies de santé les plus utiles, les plus rentables et dans lesquelles il convient d'investir. Déterminer cette utilité est complexe et exige la prise en compte des politiques et du contexte social. Cela est nécessaire car si les patients ont la possibilité d'accéder à des traitements et des soins efficaces, les ressources peuvent être limitées et doivent être affectées de manière adéquate.

Ce document répond à cette mission. Il a été élaboré rigoureusement et en toute indépendance. Les données qu'il contient sont issues tant de la littérature internationale que de la consultation d'experts.

Références

* International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (2016). 'What is Health Technology Assessment (HTA)?' Retrieved 11 February, 2016, from <http://www.inahta.org/>

* What is Health Technology Assessment (HTA)?' *Common Questions*. Retrieved 11 February, 2016, from <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287>

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	15
1 CONTEXTE ET OBJECTIFS	16
Questions traitées	18
Recommandations	19
2 METHODOLOGIE	23
3 INTRODUCTION	27
4 RISQUE CARDIOVASCULAIRE	28
4.1 Facteurs de risque	28
4.2 Estimation du risque	29
4.3 Systèmes d'évaluation du risque cardiovasculaire	30
4.4 Risque élevé en prévention primaire	34
4.5 Stratification du risque cardiovasculaire	38
5 PRISE EN CHARGE DIETETIQUE	39
5.1 Modification de la consommation de graisse alimentaire	40
5.1.1 Objectifs caloriques	40
5.1.2 Graisses totales et saturées et acides gras trans	41
5.2 Supplémentation en oméga-3	41
5.3 Apport en sel	42
5.4 Fibres	42
5.5 Apports en fruits et légumes	43
5.6 Effets de certains composants alimentaires mineurs	43
5.6.1 Supplémentation en vitamines anti-oxydantes	43
5.6.2 Supplémentation en folates	44
5.6.3 Fruits à coque	44
5.7 Régime alimentaire méditerranéen	44
5.8 Conseils alimentaires	45
5.8.1 Qui devrait donner des conseils hygiéno-diététiques ?	45
5.8.2 Comment donner des conseils hygiéno-diététiques ?	46
5.9 Syndrome métabolique	46

6 ACTIVITE PHYSIQUE	47
6.1 Définitions	47
6.2 Activité physique et risque cardiovasculaire	48
6.2.1 Inactivité physique (facteur de risque indépendant)	48
6.2.2 Niveaux d'activité physique	48
6.2.3 Activité physique intense	48
6.2.4 Risques liés à la sédentarité	49
6.2.5 Effets de l'activité physique sur d'autres facteurs de risque clés	50
7 TABAGISME	51
7.1 Exposition au tabac et risque cardiovasculaire	51
7.1.1 Tabagisme actif	51
7.1.2 Exposition au tabagisme passif	52
7.2 Interventions pour le sevrage tabagique	53
7.2.1 Population générale	53
7.2.2 Cigarettes électroniques	55
7.2.3 Populations particulières : Les patients avec dépression	56
7.2.4 Narguilé « Chicha »	56
8 ALCOOL	58
8.1 Effets des niveaux de consommation d'alcool sur la mortalité et la morbidité par maladie cardiovasculaire	59
8.2 Méthodes de réduction de la consommation d'alcool	60
9 ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES	61
9.1 Antiagrégants plaquettaires chez les patients avec maladie cardiovasculaire établie	61
9.2 Antiagrégants plaquettaires en prévention primaire chez les patients sans maladie cardiovasculaire	63
9.3 Antiagrégants plaquettaires chez les patients diabétiques	64
9.4 Antiagrégants plaquettaires chez les patients hypertendus	65
9.5 Antiagrégants plaquettaires chez les patients atteints de maladie rénale chronique	66
10 RÉDUCTION DES LIPIDES ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES	67
10.1 Rôle des lipoprotéines totales et de faible densité dans les maladies cardiovasculaires	67

10.2 Rôle des PCSK9 dans les hypercholestérolémies	69
10.3 Dosage des lipides	69
10.4 Diminution du cholestérol pour réduire le RCV	70
10.5 Variations du bilan lipidique	70
10.6 Statines	71
10.6.1 Effets des statines sur le LDL-c	71
10.6.2 Stratégie thérapeutique	71
10.6.3 Effets des statines sur les évènements cardiovasculaires	72
10.6.4 Utilisation des statines en prévention primaire	72
10.6.5 Utilisation des statines en prévention secondaire	75
10.6.6 Innocuité du traitement par les statines	76
10.6.7 Intolérance signalée au traitement par statines	78
10.6.8 Bénéfices et effets indésirables des statines	79
10.6.9 Coût-efficacité comparative des statines en Tunisie	80
10.7 Considérations particulières	84
10.7.1 Diabète	84
10.7.2 Hypercholestérolémie familiale	85
10.7.3 Grossesse	85
10.7.4 Personnes âgées	85
10.7.5 Genre	86
10.7.6 Maladie rénale chronique	87
10.7.7 Hypertension artérielle	88
10.8 Autres hypolipémiants	88
10.8.1 Séquestrants des acides biliaires	89
10.8.2 Ezétimibe	89
10.8.3 Fibrates	89
10.8.4 Acide Nicotinique	90
10.8.5 Inhibiteurs de PCSK9	91
10.9 Dyslipidémie mixte	91
REFERENCES	93
ANNEXES	110

TABLEAUX

Tableau I	Exemple illustrant les réductions du risque absolu et relatif	30
Tableau II	Comparaison des calculateurs de risque	31
Tableau III	Classification des niveaux de RCV	38
Tableau IV	Objectifs nutritionnels pour la population	39
Tableau V	Types de fibres dans les aliments végétaux	42
Tableau VI	Classification de l'intensité absolue et relative de l'exercice physique	47
Tableau VII	Risques relatifs des facteurs de risque d'hémorragies mineures et majeures dans les essais cliniques en prévention primaire	64
Tableau VIII	Bénéfices et risques liés à l'utilisation de l'aspirine chez 10 000 personnes en prévention primaire pendant 10 ans	64
Tableau IX	Réductions absolues (mmol/L) et relatives des taux de LDL-c selon la dose journalière des statines	71
Tableau X	Intensité des statines selon le pourcentage de réduction de LDL-c ciblé	72
Tableau XI	Réductions attendue du LDL-c (mmol/L) et du risque de MCV (%) après 12 mois de traitement, selon différentes statines à différentes doses (mg) et selon le taux de LDL-c de base (mmol/L)	73
Tableau XII	Nombre nécessaire pour traiter et nombre nécessaire pour nuire associés aux résultats de traitement quotidien par statines de forte intensité pendant 5 ans	79
Tableau XIII	Baisse moyenne en LDL-c (%) sur un an [IC95%]	80
Tableau XIV	Résumé des données d'efficacité biologique et prix par molécule et par dosage	81
Tableau XV	Réduction du risque d'évènements CV chez les patients ayant une MRC et traités par statines (non ajusté au LDL-c)	87

FIGURES

Figure 1	Diagramme de flux PRISMA	24
Figure 2	Diagramme des résultats de AGREE II	25
Figure 3	Charte de risque Tunisie (Glorisk)	36
Figure 4	Métabolisme des lipoprotéines	68
Figure 5	Bénéfices prévus à 5 ans de la réduction du LDL-c grâce au traitement par statines à différents niveaux de risque	74
Figure 6	Coût-efficacité comparative des statines (en TND par intervalle de LDL-c réduit)	82
Figure 7	Coût-efficacité comparative des statines	83

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AVC	Accident vasculaire cérébral
AIT	Accident ischémique transitoire
ASSIGN	Assessing cardiovascular risk using SIGN guidelines
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CT	Cholestérol total
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DPM	Direction de la Pharmacie et du Médicament
ECR	Essai contrôlé randomisé
ECV	Evènement cardio-vasculaire
ESC	European Society of Cardiology
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High density lipoprotein
HF	Hypercholestérolémie familiale
HMG-CoA	Hydroxyméthylglutaryl coenzyme-A réductase
HTA	Hypertension artérielle
IC	Insuffisance cardiaque
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
INEAS	Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé
LDL	Low density lipoprotein
MCV	Maladie cardiovasculaire
MC	Maladie coronaire
MNT	Maladie non transmissible
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NNN	Nombre nécessaire pour nuire (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Nombre nécessaire pour traiter (<i>Number needed to treat</i>)
RCV	Risque cardiovasculaire
RPC	Recommandations de pratique clinique
RR	Risque relatif
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TG	Triglycérides

1 CONTEXTE ET OBJECTIFS

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a sollicité l'Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) pour l'élaboration d'un avis scientifique d'évaluation des interventions et technologies de santé concernant l'usage des statines en prévention primaire et secondaire de la maladie cardiovasculaire.

Une réunion s'est tenue le 05 avril 2018 entre la CNAM et l'INEAS afin de lancer le projet, de fixer ses objectifs et de déterminer les attentes de la CNAM. Il a été convenu suite à cette réunion que l'INEAS se penchera sur les problématiques suivantes :

- > Fournir un outil pour la stratification du risque cardiovasculaire (RCV) sur consensus avec toutes les parties prenantes
- > Apporter des éclaircissements quant à la controverse d'incrimination du cholestérol dans le risque cardiovasculaire
- > Evaluer l'efficacité des différentes statines remboursées actuellement
- > Etudier la place des règles hygiéno-diététiques dans la prévention cardiovasculaire

Après revue de la littérature, sélection du document de référence, discussion avec les différentes parties concernées et collecte des réponses des membres du groupe de travail quant aux questions de recherche à retenir (cf. Annexe 1), il a été convenu d'élargir le périmètre du projet comme suit :

- ✓ Apporter à la CNAM des éléments de réponse quant à l'efficacité, sécurité, efficacité des statines et leur place dans la prévention cardiovasculaire en se basant sur les meilleures données probantes disponibles ;
- ✓ Harmoniser les pratiques cliniques en matière de stratification du risque cardiovasculaire en se basant sur l'outil le mieux adapté pour le patient tunisien et promouvoir une approche de risque total pour la prévention cardiovasculaire ;
- ✓ Mettre à la disposition des patients, de leurs familles et de l'ensemble des professionnels de santé des recommandations visant à promouvoir un mode de vie sain et à lutter contre les facteurs de risque modifiables (mauvaise alimentation, obésité, sédentarité, tabagisme, dyslipidémies, etc.) ;
- ✓ Evaluer la place des autres technologies de santé (hypolipémiants autres que les statines, antiagrégants plaquettaires, traitements pour le sevrage tabagique, etc.) dans la prévention cardiovasculaire.

Il est à noter que dans l'objectif d'éclairer et d'aider les décideurs pour une prise en charge optimale des patients dans le cadre de la prévention primaire et secondaire de la MCV, une synthèse des données probantes concernant les traitements autres que les statines, utilisés dans la prévention cardiovasculaire, a été présentée. Toutefois, aucune recommandation n'a été émise concernant les molécules non commercialisées en Tunisie. Une mise à jour de ce document sera effectuée à la lumière de nouvelles données de la littérature ou du contexte.

Public cible

Ce travail intéresse la CNAM, les décideurs en santé, les médecins prescripteurs, les professionnels de santé en général ainsi que les patients et leurs familles.

Déclaration des liens d'intérêts

La politique de gestion des liens d'intérêts de l'INEAS exige que tous les participants à ses travaux scientifiques déclarent leurs liens d'intérêts. Ces liens ont été gérés suivant la politique de gestion des liens d'intérêts de l'INEAS.

QUESTIONS TRAITÉES

1. Comment stratifier le risque cardiovasculaire chez le patient tunisien ?
2. Est-ce que des modifications du régime alimentaire permettraient de réduire le risque d'événements cardiovasculaires ?
3. Est-ce que la réduction de l'apport en graisses alimentaires permettrait de réduire le risque d'événements cardiovasculaires ?
4. Est-ce que la perte de poids permettrait de réduire le risque d'événements cardiovasculaires ?
5. Est-ce que l'activité physique intense permettrait de réduire le risque d'événements cardiovasculaires ?
6. Est-ce que la réduction de la sédentarité permettrait de réduire le risque d'événements cardiovasculaires ?
7. Est-ce que les statines, utilisés chez les adultes pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires, sont cliniquement efficaces et sans risque ?
8. Chez les patients intolérants au traitement par une statine en première intention, est ce des statines de deuxième ou troisième choix peuvent être tolérées ?
9. Y a-t-il des preuves scientifiques appuyant l'arrêt des statines chez les personnes très âgées ?
10. Est-ce que les fibrates, les séquestrants d'acide biliaire, l'acide nicotinique, l'ézétimibe et les anti-PCSK9 sont cliniquement efficaces et sans risque pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires chez les adultes avec ou sans maladie cardiovasculaire avérée ?
11. Quelles sont les statines les plus coût-efficaces en Tunisie selon la perspective CNAM (considérant le prix en septembre 2019 du générique le moins cher pour chaque molécule)?
12. Est-ce que les antiagrégants plaquettaires sont efficaces et sans risque pour la prévention primaire de la maladie cardiovasculaire ?
13. Est-ce qu'une consommation légère à modérée d'alcool protégerait contre les maladies cardiovasculaires ?

RECOMMANDATIONS

Régime alimentaire

- R | Il est recommandé de cibler les patients et les personnes à risque de maladies cardiovasculaires, en surpoids ou obèses, par des interventions conçues pour réduire le poids d'au moins 3 kg et de maintenir cette réduction.
- R | Les régimes pauvres en graisses saturées doivent être recommandés à tous pour la réduction du risque cardiovasculaire.
- R | Il n'est pas recommandé de prescrire les suppléments d'acides gras oméga-3 pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires.
- R | Une consommation réduite en sel est recommandée chez les patients hypertendus.
- R | Une consommation quotidienne de 400 g/j (au total) en fruits et légumes (à l'exception des pommes de terre) est recommandée à l'ensemble de la population pour réduire les risques cardiovasculaires.
- R | La supplémentation en vitamines anti-oxydantes n'est pas recommandée dans la prévention ou le traitement des maladies coronariennes.
- R | La supplémentation en vitamines B ou l'utilisation de folate dans le but de réduire l'homocystéinémie n'est pas recommandée dans la prévention ou le traitement des maladies cardiovasculaires.
- R | Il est recommandé d'adopter un modèle de régime méditerranéen avec 30 g par jour (2 cuillères à soupe) d'huile d'olive extra vierge ou de fruits à coque non salés chez les adultes à haut risque cardiovasculaire ou avec maladie cardiovasculaire établie.

Activité physique

- R | Une activité physique d'intensité au moins modérée (par exemple une activité qui permet de respirer plus vite que la normale) est recommandée pour l'ensemble de la population (sauf contre-indications).
- R | Une activité physique au travail et/ou de loisir est recommandée et devrait inclure des périodes d'activité d'intensité modérée telles que la marche rapide.
- R | Il est recommandé d'encourager les personnes qui sont modérément actives et capables d'accroître leur activité de le faire. L'activité peut être augmentée par une combinaison de changements d'intensité, de durée ou de fréquence.

R | Il est suggéré d'encourager les personnes qui sont déjà modérément actives et n'ayant pas de contre-indication à entreprendre des exercices d'intensité élevée en toute sécurité afin d'obtenir des bénéfices supplémentaires.

R | Il est recommandé de réduire le temps d'inactivité physique.

Tabagisme

R | Il est recommandé de conseiller à tout fumeur d'arrêter la consommation de tabac et de lui proposer une aide au sevrage afin de minimiser les risques cardiovasculaires ainsi que les autres risques pour la santé.

R | Il est recommandé d'éviter l'exposition au tabagisme passif à domicile, en milieu professionnel et dans les lieux publics confinés vu l'augmentation du risque cardiovasculaire.

R | Il est recommandé de traiter les fumeurs ayant une coronaropathie associée à une dépression afin de réduire les symptômes dépressifs et d'augmenter les chances d'arrêter de fumer.

Alcool

R | Il est recommandé de conseiller aux patients avec ou sans maladie cardiovasculaire établie de réduire leur consommation d'alcool et de les informer que même une consommation légère à modérée peut augmenter le risque cardiovasculaire.

R | Des interventions brèves multi-contacts doivent être recommandées pour encourager les patients à réduire la quantité d'alcool consommée.

Réduction des lipides et maladies cardiovasculaires

R | Il est recommandé de traiter les adultes présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé (> 20% selon GLOBORISK) ou ayant d'autres conditions qui confèrent automatiquement un risque cardiocirculatoire élevé ou très élevé (voir Tableau III, section 4.5) mais sans maladie cardiovasculaire établie par une statine après une discussion éclairée sur les risques et les avantages.

✓ | Choisir l'intensité de la statine (cf. Tableaux X et XI) en fonction de l'objectif de LDL-c à atteindre et en considérant le rapport coût-efficacité (cf. Chapitre 10, Figures 6 et 7).

✓ | Pour les sujets sans MCV établie, les mesures hygiéno-diététiques sont à encourager indépendamment du recours au traitement pharmacologique.

✓ | Les causes de dyslipidémies secondaires doivent être recherchées avant l'instauration d'un traitement hypolipémiant.

R | En prévention secondaire des évènements cardiovasculaires, un traitement à base de statines à forte intensité est recommandé d'emblée en cas de syndrome coronarien aigu. Ce traitement est instauré après information et discussion des risques et des bénéfices avec le patient.

| Choisir la statine en considérant le rapport coût-efficacité (cf. Figure 6).

✓ | Considérer une dose inférieure de statines chez des patients à risque élevé d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses.

✓ | L'objectif de LDL-c à atteindre est $< 1,8$ mmol/L (0,7 g/l).

✓ | Pour les patients qui commencent un traitement par statines il serait approprié de répéter les dosages des lipides sanguins. En cas de réduction du cholestérol non-HDL de moins de 1 mmol/L ou de 40%, il convient de vérifier l'observance au traitement et d'évaluer les changements dans l'hygiène de vie.

R | Chez les patients qui déclarent avoir une intolérance aux statines, il est suggéré de reprendre la même dose de la même statine s'ils le souhaitent, sauf s'ils présentent une élévation significative de la créatine kinase.

R | Si l'intolérance déclarée à la statine persiste, il est recommandé d'opter pour une autre statine.

R | Il est recommandé de prescrire une statine aux patients ayant une hypercholestérolémie familiale indépendamment du risque cardiovasculaire calculé.

R | Un traitement par statines est recommandé chez les patients avec maladie rénale chronique stade 3 et plus et non dialysés.

R | Les fibrates ne sont pas systématiquement recommandés dans la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.

R | Les statines sont les médicaments de choix pour les diabétiques présentant une dyslipidémie mixte avec un LDL-c élevé.

Antiagrégants plaquettaires

R | L'aspirine à la dose de 75 mg par jour est recommandée chez les sujets présentant une athérosclérose confirmée.

- R | Pour prévenir la récurrence d'un accident vasculaire cérébral ou d'autres évènements vasculaires chez les sujets ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire et sans trouble du rythme cardiaque, il est suggéré de prescrire :
- le Clopidogrel en monothérapie (75 mg/jour), ou
 - l'association de l'aspirine à faible dose (75 à 300 mg/jour) au dipyridamole (400 mg/j en 2 à 3 prises).
- R | L'aspirine n'est pas recommandée en prévention primaire des maladies cardiovasculaires.
- R | L'aspirine n'est pas systématiquement recommandée chez les diabétiques sans maladie cardiovasculaire établie.
- R | L'aspirine n'est pas recommandée en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les patients hypertendus.

Il est à noter que dans ce document, l'INEAS a adopté la même classification des niveaux de preuves scientifiques et forces des recommandations que le SIGN¹.

Niveaux de preuves tels que classés par SIGN

Niveaux	Description
1 ⁺⁺	Méta-analyses de qualité élevée, revues systématiques d'essais contrôlés randomisés ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais très faible.
1 ⁺	Méta-analyses bien menées, revues systématiques ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais faible.
1 ⁻	Méta-analyses, revues systématiques, ou essais contrôlés randomisés avec un risque de biais élevé.
2 ⁺⁺	Revue systématique de qualité élevée d'études cas-témoins ou d'études de cohortes. Études cas-témoins ou études de cohortes avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité élevée que la relation soit causale.
2 ⁺	Études cas-témoins ou études de cohortes bien menées avec un faible risque d'effet de facteurs de confusion ou de biais et une probabilité modérée que la relation soit causale.
2 ⁻	Études cas-témoins ou études de cohortes avec un risque élevé d'effet de facteurs de confusion ou de biais et un risque significatif que la relation ne soit pas causale.
3	Études non analytiques, par exemple séries de cas.
4	Opinion d'experts

- R | Pour une forte recommandation, l'INEAS a opté pour la terminologie « recommandé » et « n'est pas recommandé ».

R | Pour une faible recommandation ou une recommandation conditionnelle, l'INEAS a opté pour la terminologie « suggéré » et « n'est pas suggéré ».

Points de bonnes pratiques

✓ | Meilleure pratique recommandée fondée sur l'expérience clinique du groupe de travail.
Le groupe de travail estime qu'il s'agit d'une pratique importante sur laquelle il souhaite insister mais pour laquelle il n'existe pas de données scientifiques. Dans ce cas, cette pratique peut être considérée comme une bonne pratique clinique.

2 METHODOLOGIE

Composition du groupe de travail

Le groupe de travail a réuni des méthodologistes de l'INEAS, des professionnels de santé reconnus pour leur expertise dans le domaine, désignés sur proposition des différentes sociétés savantes (cf. Groupe de travail) ainsi que des experts représentant la CNAM, de la DPM et du CNPV.

Ce travail a été dirigé par la direction de l'Evaluation des Interventions et Technologies de Santé (ETS) en collaboration avec la direction Qualité des Soins et Sécurité des Patients (QSSP) de l'INEAS.

Cadrement du projet

Une première réunion avec le groupe de travail a été tenue afin de cadrer le projet, fixer ses objectifs et valider la méthodologie.

Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée par un spécialiste de l'information de l'INEAS en se basant sur une stratégie de recherche explicite détaillée dans l'Annexe 2.

Les sources d'informations suivantes ont été consultées : sites web des agences publiques produisant des avis d'évaluation des interventions et technologies de santé et des guides de pratique clinique (NICE, HAS, SIGN, INESSS), les bases de données suivantes : *Guidelines International Network (GIN)*, *National Clinical Guidelines Center (NCGC)*, *National Guidelines Clearinghouse (NGC)*, ainsi que Pubmed et Dynamed et les sites web des sociétés savantes (ESC, EAS, ACC, AHA, USPTF).

Seuls les documents en langue française et anglaise, publiés entre 2015 et 2018 et correspondant à la question PIPOH ont été retenus. Les mots clés suivants ont été utilisés : *cardiovascular risk*, *coronary heart disease*, *statins*, *hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG Co-A) reductase*, *lipid lowering agents*, *dyslipidaemia*, *dietary regimens*, *stroke*, *peripheral arterial occlusive disease*.

La sélection des documents a été effectuée de façon indépendante par deux méthodologistes de l'INEAS. Les divergences ont été réglées par consensus. En cas de publications multiples du même document, seule la version la plus récente a été retenue. Un diagramme de flux illustrant le processus de sélection des documents est présenté dans la figure 1.

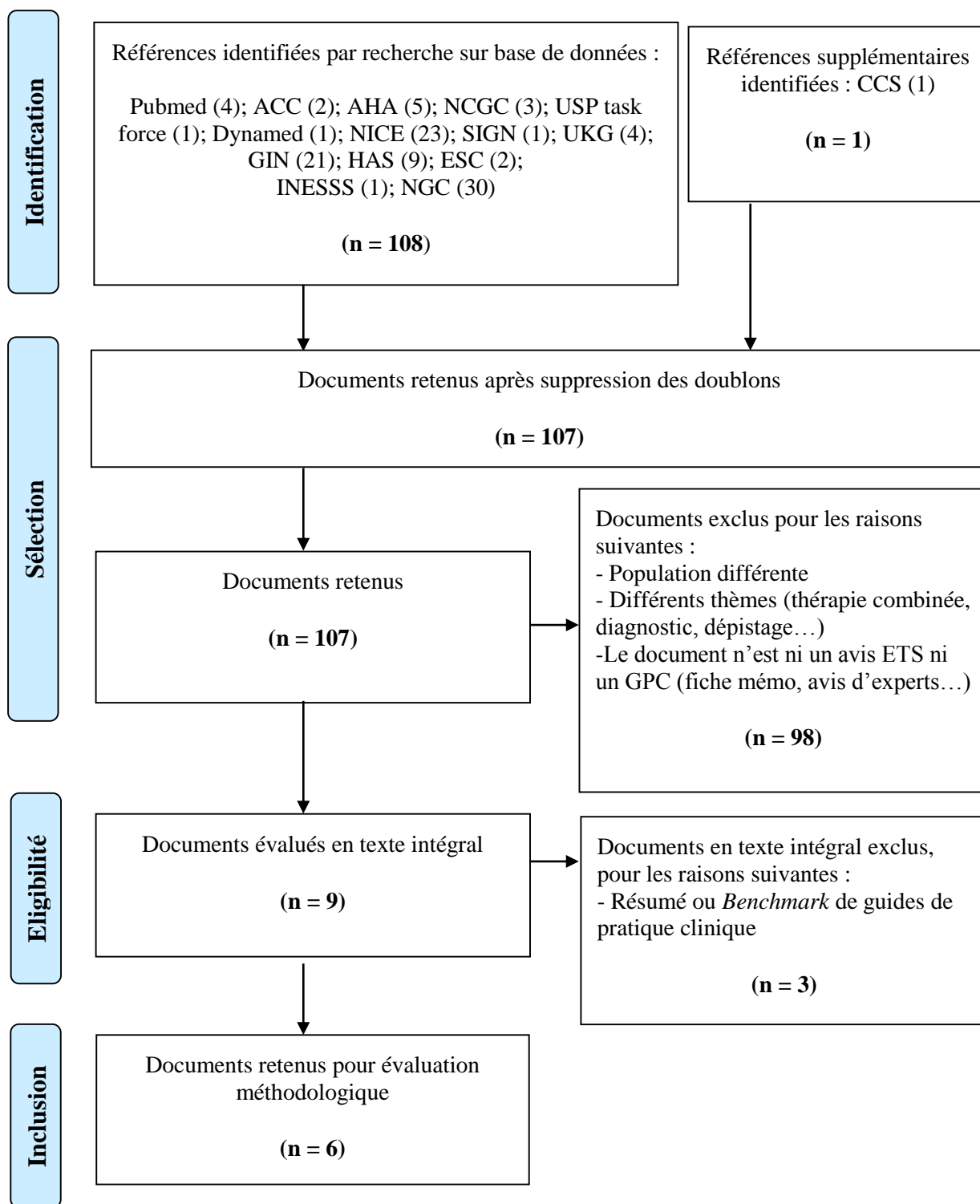


Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA

L'évaluation de la qualité méthodologique des six documents retenus a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs à l'aide de l'outil AGREE II (Figure 2).

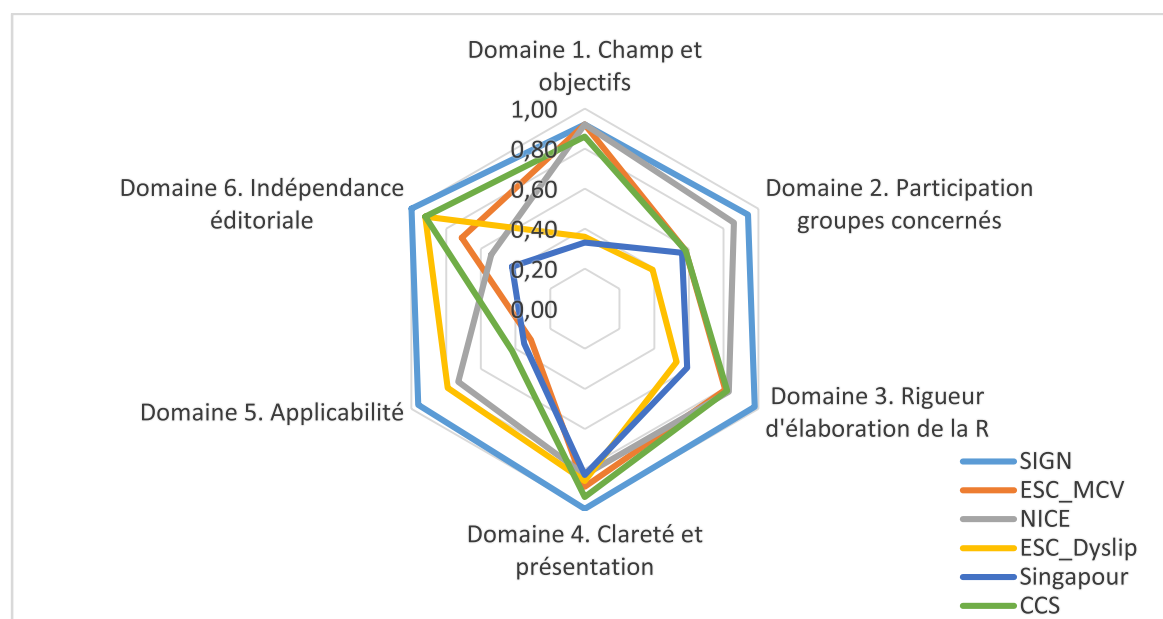


Figure 2 : Diagramme des résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus.

Le guide clinique SIGN a obtenu le meilleur score pour sa qualité méthodologique et a servi comme base d'adaptation pour le présent document (cf. Annexe 3).

Revue externe et finalisation

La revue externe est l'un des mécanismes employés par l'INEAS pour assurer la qualité de ses travaux. Les relecteurs externes vérifient et valident l'exactitude du contenu en fonction de leurs domaines d'expertise.

Le groupe de relecture a réuni des professionnels n'ayant pas participé au groupe de travail et représentant les sociétés savantes et les institutions concernées.

Suivi et mise à jour

L'INEAS prévoit une mise à jour de ce travail en fonction des données publiées ultérieurement dans la littérature ou en cas de modifications significatives dans les pratiques après sa publication.

Implémentation

Ce travail sera communiqué à la CNAM ainsi qu'à toutes les parties prenantes et les sociétés savantes concernées. Il sera également publié sur le site de l'INEAS et sur la base de données INAHTA.

Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire

3 INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde. On estime à 17,7 millions le nombre de décès imputables aux MCV, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un accident vasculaire cérébral (AVC)². D'ici 2030, près de 23,6 millions de personnes mourront de MCV dans le monde.

Les MCV demeurent une des principales causes de morbi-mortalité malgré l'amélioration de leur prise en charge. De plus en plus de patients survivent à leur premier évènement cardiovasculaire mais gardent un risque élevé de récurrence. En plus, la prévalence de certains facteurs de risque tels que la dyslipidémie, le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité et le tabagisme est en augmentation.

L'importance de la prévention cardiovasculaire est incontestable et devrait être abordée aussi bien à l'échelle de la population générale par la promotion d'un mode de vie sain (régime alimentaire de bonne qualité, activité physique régulière, etc.) qu'à l'échelle individuelle chez les personnes à risque et les patients ayant une MCV établie, en agissant sur les facteurs de risque cardiovasculaire (RCV). En effet, l'élimination des comportements à risque pour la santé permettrait de prévenir au moins 80% des maladies cardiovasculaires^{3,4}.

La Tunisie passe par une nouvelle phase de transition démographique et épidémiologique caractérisée par un vieillissement de la population et une augmentation significative des maladies non transmissibles (MNT) notamment les MCV et le diabète type 2, qui constituent un fardeau pour le système de santé (30% des décès enregistrés en 2009)⁵. 98% des décès survenus entre 1997 et 2009 dus à une coronaropathie s'expliquaient par une augmentation marquée des niveaux de facteurs de risque⁶. Les facteurs de risque de MCV sont bien connus en Tunisie, avec des niveaux croissants, en particulier dans les zones côtières. Cela pourrait être attribué aux changements de régime alimentaire, d'habitudes de vie, d'urbanisation croissante et de modification des conditions de travail^{7,8}.

4 LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les maladies cardiovasculaires regroupent un certain nombre de pathologies affectant le cœur et les vaisseaux sanguins telles que²:

- l'hypertension artérielle
- les cardiopathies coronariennes
- les maladies cérébro-vasculaires
- les artériopathies périphériques
- l'insuffisance cardiaque
- les cardiopathies rhumatismales
- les cardiopathies congénitales
- les cardiomyopathies

Le risque **relatif** représente le risque de survenue d'une MCV chez une personne ayant des facteurs de risque comparée à une personne du même âge et du même genre sans facteur de risque.

Le risque **absolu**, également nommé risque total ou risque global, est défini comme la probabilité qu'une personne ait un évènement cardiovasculaire au cours d'une période donnée (par exemple un risque de 10% sur dix ans). Pour de nombreux professionnels de santé, le calcul du RCV absolu est le point de départ de l'élaboration des stratégies de prévention cardiovasculaire.

4.1 FACTEURS DE RISQUE

Selon l'étude internationale INTERHEART ayant évalué l'importance des facteurs de risque chez les patients présentant une maladie coronaire, neuf facteurs mesurés et potentiellement modifiables représentaient plus de 90% de la proportion du risque de générer un infarctus aigu du myocarde. Ces facteurs étaient : le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, le rapport taille/hanche (supérieur aux normes), l'obésité, les habitudes alimentaires, l'activité physique, la consommation d'alcool, le taux des apolipoprotéines sanguines et les facteurs psychosociaux. Les effets de ces facteurs de risque étaient semblables chez les hommes et les femmes de tout âge, dans les différentes régions géographiques et les différents groupes ethniques⁹.

L'étude *British Regional Heart Study* a également révélé que le tabagisme, l'hypertension artérielle et le cholestérol représentaient 90% du risque attribuable aux maladies coronariennes¹⁰. Ces derniers sont considérés comme les trois facteurs de risque cardiovasculaire majeurs modifiables.

Tous ces facteurs de risque contribuent au risque cardiovasculaire absolu et sont directement modifiables à la fois par le changement de mode de vie et par le traitement pharmacologique. Les facteurs psychosociaux peuvent également contribuer aussi bien directement qu'indirectement au risque cardiovasculaire. L'âge, le genre, l'origine ethnique et les facteurs génétiques sont des facteurs non modifiables et contribuent également de façon exponentielle au risque cardiovasculaire.

Les facteurs de risque cardiovasculaire ne diffèrent pas beaucoup d'une population à l'autre¹¹. Le plus grand nombre de décès cardiovasculaires surviennent chez les personnes à risque modéré, étant donné qu'ils constituent le groupe le plus important de la population mondiale. Les personnes à haut risque auront le plus à gagner de la modification des facteurs de risque et ont toujours reçu la plus haute priorité en pratique clinique¹².

4.2 ESTIMATION DU RISQUE

L'estimation du risque global des événements cardiovasculaires devrait être privilégiée par rapport à l'estimation du risque des événements coronaires seuls car elle englobe aussi bien la prévention des accidents vasculaires cérébraux que la prévention de la maladie coronarienne. Les décès dus aux accidents vasculaires cérébraux sont sous-estimés selon les critères de jugement classiques des maladies coronariennes⁸.

L'accent mis actuellement sur l'estimation du risque à court terme vise à réduire le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire. Cependant, cette approche concerne également les personnes qui très probablement sont déjà atteintes d'athérosclérose avancée. Les complications de l'athérosclérose surviennent le plus souvent chez les personnes âgées de plus de 50 ans, mais les processus physiopathologiques commencent dès l'enfance et résultent principalement des effets de facteurs de risque modifiables tels que le cholestérol, la pression artérielle et le tabagisme, ainsi que leurs déterminants de mode de vie, y compris la mauvaise alimentation et l'inactivité physique¹³.

La surestimation du RCV signifie que les personnes ayant le moins à gagner d'un traitement pharmacologique seraient inutilement exposées à vie aux risques liés au médicament. La sous-estimation signifie que les personnes ayant beaucoup à gagner pourraient ne pas bénéficier d'un traitement préventif précoce. Le meilleur moyen de cibler les patients ayant le plus à gagner d'une intervention visant la réduction du risque consiste à estimer le risque absolu.

Les études interventionnelles ont montré que bien que la réduction du risque relatif reste globalement constante, la réduction du risque absolu varie considérablement car elle est dépendante du niveau de risque initial. Le tableau I illustre l'exemple d'un homme ayant accès à un traitement efficace et respectant des mesures d'hygiène de vie, présentant un risque initial d'événements cardiovasculaires de 10% sur 10 ans. Son risque diminue d'un tiers, soit une réduction du risque relatif de 33,3%, tandis que son risque absolu est réduit à 6,7% (soit une réduction du risque absolu de 3,3%).

Si une autre personne avec un risque absolu de base supérieur à 30 % bénéficie des mêmes traitements efficaces, son risque diminue également d'environ un tiers (à 20%), cependant, sa réduction du risque absolu est de 10%. Les réductions du risque relatif d'évènements de coronaropathie dans les études sur les statines semblent similaires, quel que soit le risque de base et le taux de cholestérol de base¹⁴.

Tableau I : Exemple illustrant les réductions du risque absolu et relatif

Risque absolu de base d'ECV à 10 ans	Réduction du risque relatif	Risque absolu d'ECV à 10 ans post-traitement	Réduction du risque absolu
10 %	33 %	6,7 %	3,3 %
30 %	33 %	20%	10 %

4.3 SYSTÈMES D'ÉVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'approche de prévention des MCV basée sur le risque exige l'identification des personnes à risque élevé, ayant un risque $\geq 20\%$ d'être sujettes à un évènement cardiovasculaire fatal ou non-fatal, dans 10 ans. Ceci est réalisé au moyen d'équations de prévision du risque, souvent présentées sous forme de tableaux de risques. Une équation de prédiction du risque estime le risque de MCV d'une personne au cours d'une période donnée à l'aide de mesures de ses facteurs de risque et d'un ensemble de pondérations, habituellement des rapports logarithmiques (*hazard ratios*) qui quantifient l'effet proportionnel de chaque facteur sur ce risque.

Les équations de risque élaborées dans une population ne peuvent pas être appliquées à d'autres populations, ni même utilisées dans la même population des années après leur élaboration, parce que le risque moyen de MCV et les niveaux de facteurs de risque varient selon les populations et au fil du temps.

Plusieurs modèles de calculateurs de risque sont disponibles, dont le Framingham américain, le SCORE européen, le calculateur écossais ASSIGN, l'algorithme QRISK2 anglais, les chartes de l'OMS (en processus d'actualisation) ainsi que le GLOBORISK¹⁵ qui a été développé dans le cadre d'une collaboration entre des chercheurs américains et britanniques et des organisations internationales. Le GLOBORISK propose des chartes de risque calibrées pour 182 pays, dont la Tunisie, et permet une mise à jour à mesure que des données nationales plus récentes deviennent disponibles.

Le Tableau II compare les calculateurs de risque les plus utilisés dans le monde.

Tableau II : Comparaison des calculateurs de risque¹⁵⁻¹⁸

	GLOBORISK	FRAMINGHAM	SCORE	ASSIGN-SCORE	QRISK1 et QRISK2	PROCAM	WHO-ISH
Données	A partir de 8 études de cohortes prospectives : - <i>Atherosclerosis Risk in Communities</i> ; <i>Cardiovascular Health Study</i> ; <i>Framingham Heart Study original cohort and offspring cohort</i> ; <i>Honolulu heart Program</i> ; <i>Multiple Risk factor Intervention Trail</i> ; <i>Puerto Rico Heart Health Program</i> ; <i>Women's Health Initiative Clinical Trial</i>	Etudes prospectives (<i>Framingham Heart Study</i> et <i>Framingham Offspring Study</i>) La version actualisée comprend les deux à la fois	12 études prospectives regroupées de 11 pays européens	Etude prospective SHHEC	Base de données QRESEARCH	Etude Prospective	Les méthodes diffèrent des autres fonctions d'estimation du risque - non fondées sur des données prospectives
Types de Population et d'échantillon	Données individuelles regroupées à partir des 8 cohortes	Population Générale, Framingham, Mass, US. volontaires	Essentiellement des échantillons aléatoires provenant de la population générale, de certaines cohortes professionnelles.	Échantillon aléatoire de la population générale en Écosse	Données à partir de registres de médecins généralistes – non aléatoire	Employés en bonne santé	NA
Base de données		1968–1971, 1971–1975, 1984–1987	1972–1991	1984–1987	1993–2008	1978–1995	
Taille de l'échantillon	50 129 participants	3 969 hommes et 4 522 femmes	117 098 hommes et 88 080 femmes	6 540 hommes et 6 757 femmes	1,28 million (QRISK1) 2,29 million (QRISK2)	18 460 hommes et 8 515 femmes	NA
Méthodes Statistiques	Cox	Cox (Weibull—versions antérieures)	Cox et Weibull	Cox	Imputation de données manquantes substantielles Cox	Cox et Weibull Analyses exploratoires	Les risques relatifs associés aux FR ont été tirés d'un projet d'évaluation comparative des risques ; ils ont été combinés avec les risques absolus estimés pour chaque sous-région de l'OMS sur la base d'une étude mondiale du fardeau de la maladie.

Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire

	GLOBORISK	FRAMINGHAM	SCORE	ASSIGN-SCORE	QRISK1 et QRISK2	PROCAM	WHO-ISH
Risque calculé	Risque d'événements cardiovasculaires fatal et non-fatal sur 10 ans	Risque d'événements coronariens sur 10 ans à l'origine Dernière version : 10 ans de risque d'événements cardiovasculaires Age de risque	Risque de mortalité par MCV sur 10 ans	Risque d'événements cardiovasculaires fatal et non-fatal sur 10 ans	Risque d'événements cardiovasculaires fatal et non-fatal sur 10 ans	2 scores distincts calculent les risques sur 10 ans d'événements coronariens majeurs et d'événements ischémiques cérébraux	Risque d'événements cardiovasculaires fatal et non-fatal sur 10 ans
Tranche d'âge	40-74 ans	30-75 ans	40-65 ans	30-74 ans	35-74 ans	20-75 ans	40-79 ans
Variables	Age, genre, CT, PAS, tabagisme, diabète	Genre, âge, CT, HDL-c, PAS, tabagisme, diabète, traitement hypertenseur	Genre, âge, CT ou rapport CT/ HDL-c, PAS, tabagisme Différentes versions pour pays à risque élevé et faible	Genre, âge, CT, HDL-c, PAS, Tabagisme—no. de cigarettes, diabète, indice de privation par région, antécédents familiaux de maladies coronariennes	QRISK1-genre, âge, rapport CT/HDL-c, PAS, tabagisme, diabète, indice de privation par région, antécédents familiaux, IMC, traitement antihypertenseur. QRISK2-inclut aussi l'ethnicité et maladies chroniques	Age, genre, LDL-c, HDL-c, diabète, tabagisme, PAS	Genre, âge, PAS, Tabagisme, diabète ± CT; chartes spécifiques pour différents régions du monde
Formats	Chartes codifiées par couleur	Feuilles de notation simplifiées; chartes en couleurs produites pour certains GPC (p. ex. JBS et guides de la Nouvelle-Zélande); des calculateurs en ligne et portables.	Chartes codifiées par couleur, Heart Score—version en ligne et version électronique autonomes sur support informatique (CD)	Calculateur en ligne	Calculateur en ligne	Calculateurs en ligne et feuille de calcul simple	Chartes codifiées par couleur
Evolutions	Il y a 2 versions : laboratoire et non-laboratoire (CT et diabète remplacés par IMC)	Dernière version inclut celle basée seulement sur des valeurs non-laboratoires, remplaçant l'IMC à partir des mesures lipidiques.	Recalibrations nationales et actualisées	_____	QRISK2 comprend des termes d'interaction pour tenir compte des interactions entre l'âge et certaines des variables	_____	_____
Quel(s) GPC le recommande ?	Très récent	Guides NCEP, d'autres guides nationaux recommandent des versions adaptées, y compris ceux de la Nouvelle-Zélande.	ESC	SIGN	NICE	<i>International Task Force for Prevention of Coronary Disease guidelines</i>	Les guides sur la prévention des MCV de l'OMS

Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire

	GLOBORISK	FRAMINGHAM	SCORE	ASSIGN-SCORE	QRISK1 et QRISK2	PROCAM	WHO-ISH
Site web	Calculateur de risque disponible en ligne et téléchargeable à : www.globorisk.org	Calculateur de risque disponible en ligne et téléchargeable à : www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index/htm	Calculateur de risque disponible en ligne et téléchargeable à : www.heartscore.org	Calculateur de risque disponible en ligne à : www.assign-score.com	Calculateur de risque disponible en ligne à : www.qrisk.co.uk	—————	Calculateur de risque disponible en ligne à : www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/pocket_GL_Information/en/Index.html
Validation interne — discrimination	Méthodes statistiques	AUROC homme : 0,76 (0,75 à 0,78) AUROC femme : 0,79 (0,77 à 0,81)	AUROC risque élevé : 0,80 (0,80 à 0,82) AUROC risque bas : 0,75 (0,73 à 0,77)	AUROC men : 0,73 AUROC femme : 0,77	QRISK2 : AUROC homme : 0,79 (0,79 à 0,79) AUROC femme : 0,82 (0,81 à 0,82)		Non spécifié
Validation interne — calibrage	Méthodes statistiques (<i>Harrell's C</i>) en comparant le risque prévu et observé sur 10 ans	HL hommes : 13,48 HL femmes : 7,79	Non spécifié	Taux d'incidence des MCV observé à 10 ans hommes : 11,7% ; femme : 6,4% <i>Median ASSIGN:</i> hommes : 11,7% ; femmes : 6,2%	Bonne corrélation entre les risques observés et prévus chez les hommes et les femmes – Présentés graphiquement-seulement – chaque décile de risque	Non spécifié	Non spécifié
External validation-discrimination	Données à partir de 3 études de cohortes (<i>Tehran Lipid and Glucose study ; Scottish Heart Health Extended cohort ; Australian Diabetes, Obesity and life style cohort</i>)	<i>Etude PRIME Belfast:</i> 0.68 <i>Etude PRIME France:</i> 0.66 <i>Etude hollandaise:</i> 0.86 (0.84 to 0.88) <i>Etude Cleveland:</i> 0.57 <i>Chine:</i> hommes 0.75 (0.72 to 0.78)/ femmes 0.79 (0.74 to 0.85) THIN (RU): hommes 0.74 (0.73 to 0.74)/ femmes 0.76 (0.76 to 0.76) EPIC Norfolk : 0.71 RU femmes (BHHS): 0.66 (0.62 to 0.69)	Etude hollandaise : 0,85 (0,83 à 0,87) Etude Cleveland : 0,73 Etude norvégienne : pour différents groupes d'âge : hommes 0,65 à 0,68 ; femmes 0,66 à 0,72 Etude autrichienne : hommes 0,76 (0,74 à 0,79); femmes 0,78 (0,74 à 0,82) Etude islandaise : 0,80 (0,78 à 0,82) SCORE élevé : 0,80 (0,77 à 0,82) SCORE faible	Non évalué	Base de données THIN (RU) : QRISK1 : -AUROC hommes : 0,76 (0,76 à 0,77) -AUROC femmes: 0,79 (0,79 à 0,79)	Etude <i>PRIME</i> Belfast: 0,61 Etude <i>PRIME</i> France: 0,64	Non évalué

NA : Non applicable ; AUROC : *area under receiver operating characteristic curve* ; IMC : Indice masse corporelle ; MCV : Maladie cardiovasculaire ; CT : Cholestérol total ; CV : Cardiovasculaire ; FR : Facteurs de risque ; PAS : Pression artérielle systolique ; GPC : Guide de pratique clinique ; HL : Hosmer Lemeshow ; WHO-ISH : World Health Organization-International Society of Hypertension

L'outil de stratification de risque retenu pour le contexte tunisien, suite à un consensus d'experts, est le GLOBORISK et ce pour les raisons suivantes :

- A ce jour, il est le premier système d'estimation de RCV total (fatal et non fatal) sur dix ans, chez les personnes asymptomatiques, qui propose des chartes contextualisées pour 182 pays en utilisant les données sur la prévalence des facteurs de risque et les taux de MCV propres à chaque pays.
- Le diabète comme a été inclus comme facteur de risque lors du développement de la charte, ce qui inciterait davantage au dépistage du diabète qui demeure largement non diagnostiqué dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Par conséquent, l'intégration du diagnostic du diabète dans les programmes de stratification du risque de MCV améliorera la détection précoce et la gestion du diabète et la prévention des MCV fondée sur l'approche risque¹⁶.

Le calculateur ASSIGN du guide du SIGN n'est pas adaptable à la Tunisie car il a été développé dans le contexte spécifique de l'Ecosse et prend en compte un facteur indiquant le niveau socio-économique des individus.

La charte d'estimation du risque européen SCORE, habituellement utilisée par les praticiens en Tunisie, n'a pas été retenue car elle n'estime que le risque de MCV fatal et non le risque de MCV total (fatal et non fatal). De plus, les graphiques de risque SCORE n'incluent pas le diabète, qui est un prédicteur important des MCV.

4.4 RISQUE ÉLEVÉ EN PRÉVENTION PRIMAIRE

L'objectif le plus important en matière de score de risque consiste à définir le seuil au-delà duquel le niveau de risque est considéré élevé et nécessite une intervention (10%, 20% ou 30%). Le seuil à partir duquel un patient est jugé à haut risque et donc éligible à un traitement médicamenteux dépend des priorités fixées pour la lutte contre la MCV dans chaque pays et de ses moyens économiques. Sur consensus du groupe de travail, le risque d'événements cardiovasculaires (fatal et non fatal) chez les individus sans MCV est considéré élevé quand il est supérieur ou égal à 20% au cours des 10 prochaines années (voir Sections 4.5).

L'âge à partir duquel le traitement par les statines est instauré influence le bénéfice en termes d'années de vie gagnées : plus le traitement est tardif, plus la capacité de gagner des années de vie supplémentaires est faible, et inversement. Cet effet s'explique en partie par la concurrence entre les risques, par exemple chez les personnes âgées, le risque de mourir d'une cause autre que les MCV augmente. Dans l'étude PROSPER, où le participant moyen était âgé de 75 ans au moment du début du traitement par la pravastatine, une moyenne de 3,2 années de traitement offrait une protection à long terme contre les maladies et la mortalité coronaires mais n'augmentait pas l'espérance de vie, probablement à cause de la mortalité concurrente liée à d'autres causes¹⁹.

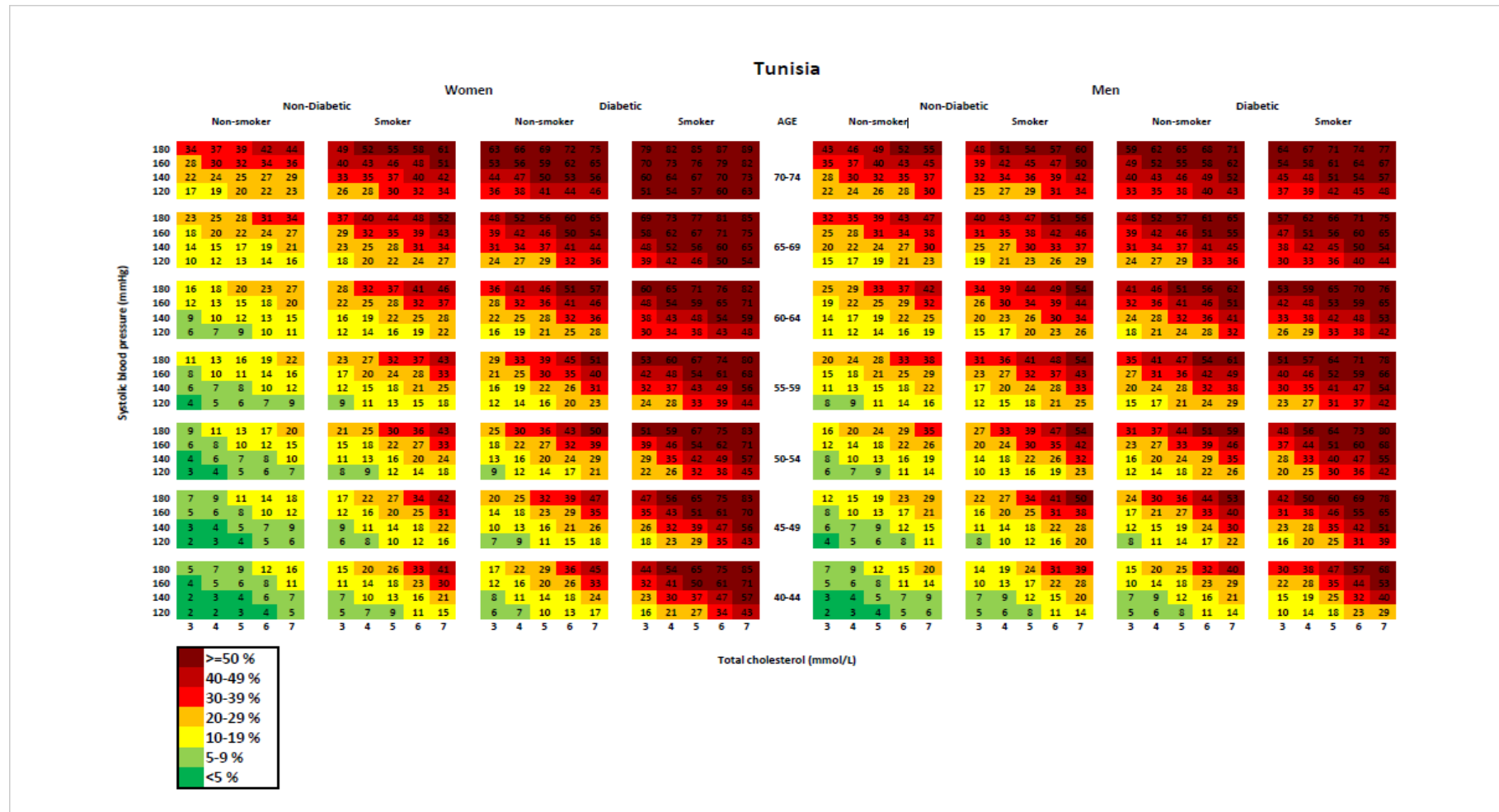
Une analyse groupée de la survie dans plusieurs grandes études observationnelles, portant sur des personnes non atteintes de MCV, a montré que même si environ 40% des personnes présentant des niveaux de facteurs de risque optimaux à 55 ans finissaient par présenter un événement cardiovasculaire à l'âge de 95 ans, leur âge au début de la maladie était en moyenne 8 à 14 ans plus élevé que les individus présentant au moins deux facteurs de risque majeurs. Le maintien des facteurs de risque optimaux entre 45 et 65 ans ne garantit peut-être pas une vie exempte de maladies cardiovasculaires, mais il augmente la probabilité de vivre plus longtemps sans maladies cardiovasculaires²⁰. Il existe donc un potentiel considérable de bénéfices généralisés au niveau de la population si les efforts de prévention et la modification des facteurs de risque pourraient commencer avant l'âge de 50 ans et le développement de l'athérosclérose.

Estimation du RCV total selon GLOBORISK

L'âge est utilisé comme une mesure du temps d'exposition au risque plutôt que comme un facteur de RCV. Les facteurs de RCV pris en compte sont : le genre, le tabagisme, le diabète, la pression artérielle systolique et le taux de cholestérol total (CT). Le calcul du risque se limite aux personnes âgées de 40 à 74 ans et exclut les sujets de moins de 40 ans (considérés à très faible risque de mortalité CV) et les sujets âgés de plus de 75 ans^{16,17}.

La figure 3 représente la charte de risque spécifique à la Tunisie¹⁵.

Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire



4.5 STRATIFICATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Un consensus du GT a permis de définir quatre niveaux de RCV (Tableau III) :

- faible : < 10%
- modéré : $10\% \leq \text{RCV} < 20\%$
- élevé : $20\% \leq \text{RCV} < 30\%$ ou l'une des conditions énumérées dans le tableau III
- très élevé : $\geq 30\%$, ou l'une des conditions énumérées dans le tableau III

Tableau III : Classification des niveaux de RCV²¹

Risque très élevé	Sujets présentant l'une des caractéristiques suivantes : *RCV $\geq 30\%$ (GLOBORISK) <i>OU</i> *Diabète avec atteinte d'organe cible comme la protéinurie <i>OU</i> *Insuffisance rénale chronique sévère (Taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m ²) <i>OU</i> *Maladie cardiovasculaire documentée : - Clinique ((inclut infarctus du myocarde antérieur, le syndrome coronarien aigu, la revascularisation coronaire (intervention coronarienne percutanée, le pontage aorto-coronarien et autres interventions de revascularisation artérielle, accident vasculaire cérébral ischémique et accident vasculaire ischémique transitoire (AIT), et maladie artérielle périphérique (MAP). - Sans équivoque sur l'imagerie (Il a été démontré que les atteintes CV documentées à l'imagerie, comme la présence d'une plaque importante à l'angiographie coronaire ou à l'échographie carotidienne, sont fortement associées, voir pré-disposantes, aux événements cliniques).
Risque élevé	*RCV ≥ 20 et < 30 % (GLOBORISK) <i>OU</i> *Au moins un facteur de risque nettement élevé, particulièrement un : - taux de cholestérol total > 310 mg/dL (> 8 mmol/L), ou - LDL-c > 1,9 g/l (4,9 mmol/L) (ex. l'hypercholestérolémie familiale), ou - tension artérielle $\geq 180/110$ mm Hg <i>OU</i> *Insuffisance rénale chronique modérée (Taux de filtration glomérulaire 30-59 mL/min/1,73 m ²).
Risque modéré	≥ 10 et < 20% (GLOBORISK)
Risque faible	$< 10\%$ (GLOBORISK)

- ✓ | Envisager une consultation annuelle axée sur les modifications de l'hygiène de vie, l'observance du traitement et la lutte contre les facteurs RCV. La fréquence de ces consultations peut être adaptée de façon individuelle.

L'INEAS a développé une application pour faciliter la stratification du RCV.

5 PRISE EN CHARGE DIETETIQUE

Le risque de MCV est augmenté avec l'alimentation déséquilibrée (caractérisée par une faible consommation de légumes et de fruits et un apport élevé en sel, graisses et sucres). Ce déséquilibre alimentaire favorise le surpoids et l'obésité qui sont les principaux facteurs de risque des maladies non transmissibles (MCV, cancers, diabète et maladies respiratoires)²².

La Tunisie a connu une "hyper-urbanisation" qui a amélioré certes la couverture sanitaire, mais a également introduit un nouveau mode de vie caractérisé par la sédentarité et un régime occidentalisé²³. Selon l'OMS, les objectifs nutritionnels de la population pour la prévention des maladies chroniques d'origine alimentaire sont présentés dans le tableau IV. Une attention particulière a été accordée aux macronutriments énergétiques pour donner une indication précise sur ce qu'il faut entendre par un « régime équilibré » en termes de proportions des différentes sources énergétiques²⁴.

Tableau IV : Objectifs nutritionnels pour la population

Facteurs alimentaires	Objectif (% énergie totale, sauf indication contraire)
Graisses totales	15-30 %
Acides gras saturés	<10 %
Acides gras polyinsaturés	(AGPI) 6-10 %
Acides gras polyinsaturés n-6	(AGPI) 5-8 %
Acides gras polyinsaturés n-3	(AGPI) 1-2 %
Acides gras trans	<1 %
Acides gras mono-insaturés	Obtenu par différence ^a
Glucides totaux	55-75 % ^b
Sucres libres ^c	<10 %
Protéines	10-15 % ^d
Cholestérol	<300 mg par jour
Chlorure de sodium (sel) ^e	<5 g par jour
Fruits et légumes ^f	≥ 400 g par jour
Fibres alimentaires totales	Provenant des aliments ^g
Polysaccharides non amylacés (PNA)	Provenant des aliments ^g

^a Calculé comme suit : graisses totales – (acides gras saturés + acides gras polyinsaturés + acides gras trans). ^b Pourcentage d'énergie totale disponible après avoir pris en compte celle consommée sous forme de protéines et de graisses, d'où cette fourchette étendue. ^c Ces sucres incluent les monosaccharides et les disaccharides ajoutés aux aliments par le fabricant, le cuisinier ou le consommateur, ainsi que les sucres naturellement présents dans le miel, les sirops et les jus de fruits. ^d La fourchette suggérée doit être envisagée à la lumière de la consultation conjointe d'experts FAO/OMS/ONU sur le rôle des protéines et des acides aminés en nutrition humaine, qui s'est tenue à Genève du 9 au 16 avril 2002. ^e Le sel doit être iodé convenablement. Il convient de reconnaître qu'il est nécessaire d'ajuster l'iodation du sel en fonction de la consommation de sel observée et de la surveillance du bilan iodé de la population. ^f Les tubercules (par exemple, pommes de terre, manioc) ne doivent pas figurer dans la catégorie fruits et légumes. ^g La consommation recommandée de fruits et de légumes et la consommation de légumineuses et d'aliments à base de céréales complètes devraient suffire à fournir plus de 20 g par jour de polysaccharides non amylacés (>25 g par jour du total des fibres alimentaires).

5.1 MODIFICATION DE LA CONSOMMATION DE GRAISSE ALIMENTAIRE

5.1.1 Objectifs caloriques

Réduction de poids et risque cardiovasculaire

Quatre revues systématiques d'interventions sur le mode de vie (alimentation et/ou activité physique) visant à réduire le poids et évaluant les effets sur la tension artérielle ont été identifiées. Les interventions réduisant le poids de 3 à 11 kg ont été modérément efficaces pour réduire la pression artérielle, avec une réduction de la pression artérielle systolique d'environ 1 mm Hg par kg de poids perdu. Trois revues systématiques ont évalué les effets d'une perte de poids modérée sur les lipides sanguins grâce à une intervention axée sur le mode de vie²⁵⁻²⁸.

2+
1+
1++

Une perte de poids d'au moins 3 kg a entraîné une réduction du LDL-c d'environ 0,2 à 0,3 mmol/L. Les données étaient insuffisantes pour déterminer les effets de la perte de poids induite par le mode de vie sur la morbidité ou la mortalité.

Selon le rapport de l'OMS de 2013, une réduction pondérale de 10% du poids initial sur une période de 6 mois serait souhaitable²⁹.

Une revue systématique comparant les effets de la chirurgie bariatrique versus pas de chirurgie dans des essais contrôlés randomisés (ECR) ou des études de cohortes a révélé une réduction importante (d'environ 50%) du risque cardiovasculaire et de la mortalité en faveur de la chirurgie bariatrique³⁰.

2++
1++

Les données laissent donc entendre que la réduction substantielle (induite par la chirurgie) du poids pourrait diminuer la morbidité et la mortalité³¹.

La HAS conseille des interventions de réduction de poids chez l'adulte en cas d'obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²) ou d'obésité sévère (IMC ≥ 35 kg/m²) associée à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment MCV, l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique)³².

R | **Il est recommandé de cibler les patients et les personnes à risque de maladies cardiovasculaires en surpoids ou obèses par des interventions conçues pour réduire le poids d'au moins 3 kg et de maintenir cette réduction.**

✓ | Le poids des patients doit être mesuré tous les trois mois.

5.1.2 Graisses totales et saturées et acides gras trans

Une revue de Cochrane de 48 essais d'une durée d'au moins six mois incluant 65 614 participants a évalué l'effet de la réduction des graisses totales et des graisses saturées de l'alimentation sur la réduction des taux de cholestérol sérique, la mortalité et la morbidité cardiovasculaires et globales³³. La réduction des graisses saturées (par la réduction totale des graisses alimentaires et/ou le remplacement de graisses alimentaires saturées par des graisses insaturées) a permis de réduire les événements cardiovasculaires de 14% (RR 0,86 ; IC 95% [0,77 à 0,96]). Toutefois, la réduction des lipides alimentaires n'a pas eu d'effet sur la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire.

1⁺⁺

R | **Les régimes pauvres en graisses saturées doivent être recommandés à tous pour la réduction du risque cardiovasculaire.**

- ✓ | L'homme adulte ne devrait pas consommer plus de 10% de l'énergie totale en graisses saturées soit en moyenne 30 g/jour.
- ✓ | La femme adulte ne devrait pas consommer plus de 10% de l'énergie totale en graisses saturées soit en moyenne 20 g/jour.

Quantitativement, les acides gras trans ont les mêmes effets d'élévation du LDL-c que les acides gras saturés. Par contre, les acides gras saturés élèvent les HDL-c, les acides gras trans les diminuent²¹. Selon l'OMS, le taux d'acide gras trans toléré dans une alimentation équilibrée doit être < 1% de l'énergie totale (cf. Tableau IV).

5.2 SUPPLÉMENTATION EN OMÉGA-3

Les oméga-3 peuvent provenir de deux sources :

- marine : poissons gras (sardines et maquereaux) et fruits de mer non frits ;
- végétale : légumes verts à feuilles, noix, huile de canola et les graines de lin/huile de lin³⁴.

Il n'y a pas de données probantes sur l'effet de la supplémentation en oméga-3 sur la réduction des MCV, alors qu'une méta-analyse a mis en évidence la survenue d'effets indésirables particulièrement gastro-intestinaux³⁵.

1⁺

Toutefois, les recommandations diététiques actuelles suggèrent de consommer deux portions de 140 g de poisson non frit par semaine, dont une sous forme de poisson gras³⁶ (sardine ou maquereau).

4

R | **Il n'est pas recommandé de prescrire les suppléments d'acides gras oméga-3 pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires.**

- ✓ | La consommation de poisson gras riche en oméga-3 contribue à réduire la consommation de graisses (saturées) provenant de la viande et aide à réduire la mortalité cardiovasculaire. Il est conseillé de consommer deux portions de 140 g de poisson par semaine, dont un poisson gras.

5.3 APPORT EN SEL

Une méta-analyse de 28 essais réalisés pour étudier l'effet de la réduction du sel sur la pression artérielle, a démontré qu'une réduction modérée de la consommation spontanée de sel maintenue pendant au moins 4 semaines aurait un effet significatif sur les chiffres de pression artérielle chez les patients hypertendus et chez les sujets normotendus. La baisse des chiffres de pression artérielle était estimée à $4,96/2,73 \pm 0,40/0,24$ mm Hg chez les patients hypertendus ($p < 0,05$)³⁷.

Une étude Cochrane évaluant l'effet de la restriction en sel sur la prévention des coronaropathies a rapporté trop peu d'évènements cardiovasculaires dans les essais sur six mois pour en tirer une conclusion claire. Il a été signalé une baisse légère mais significative de la pression artérielle systolique chez les participants qui avaient suivi un régime à teneur réduite en sel, et les réductions étaient plus importantes dans les sous-groupes présentant une hypertension³⁸.

Une autre étude Cochrane portant sur les conseils visant à réduire la consommation de sel pendant au moins six mois a également eu des effets faibles mais significatifs sur la pression artérielle. Le maintien durable d'un régime alimentaire à faible teneur en sodium était difficile pour les individus, même avec beaucoup de conseils, de soutien et d'encouragements³⁹.

R | Une consommation réduite en sel est recommandée chez les patients hypertendus.

✓ | Tous les individus doivent consommer moins de 5 g de sel par jour (l'équivalent d'une cuillerée à café) (cf. Tableau IV).

5.4 FIBRES

On distingue deux types de fibres dans les aliments végétaux : les fibres solubles (visqueuses) et les fibres insolubles (cf. Tableau V). Les fibres solubles ont la propriété de diminuer les taux de glucose sanguin et de cholestérol, alors que les fibres insolubles augmentent le volume fécal afin de régulariser la fonction intestinale. La plupart des aliments d'origine végétale contiennent les deux types de fibres. Toutefois, la quantité de chaque type de fibre varie selon les aliments⁴⁰.

Tableau V : Types de fibres dans les aliments végétaux

Aliments à prédominance de fibres insolubles	Aliments à prédominance de fibres solubles
Son de blé et céréales de blé	Céréales enrichies
Grains entiers et dérivés	Son d'avoine et céréales à l'avoine (grau)
Légumes : chou-fleur, chou, pois verts, épinards, navet, haricots verts	Légumineuses : haricots rouges, pois
Fruits : framboises, pomme, poire, banane, fraises	Fruits : orange, pamplemousse, mangue, pruneaux séchés
Noix et graines : amandes, arachides	Légumes : asperges, choux de Bruxelles, carottes, oignon
Légumineuses en général	Orge

Les régimes riches en fibres, en particulier ceux à base de céréales ou de légumes et notamment ceux riches en fibres de type insolubles, sont significativement associés à un risque moins élevé de maladie coronarienne et de MCV³⁹.

Une plus grande consommation de fibres de fruits était également associée à un risque plus faible de MCV. Ces données fournissent des éléments de preuve relatifs à la consommation d'aliments entiers et ne justifient donc pas la consommation d'aliments enrichis spécifiquement de fibres dérivées de céréales ou de légumes²⁴.

5.5 APPORTS EN FRUITS ET LEGUMES

L'OMS recommande des régimes comportant un apport total d'au moins 400 g par jour en fruits et légumes (équivalent à cinq portions)²⁴.

Selon le rapport de l'enquête santé nationale THES 2016, un tunisien (âgé de 15 ans) sur cinq consommait au moins cinq fruits et légumes par jour (20,2%) avec des différences régionales, d'âge et de niveau socio-économique⁴².

Deux revues systématiques d'études de cohortes ont étudié les avantages de la consommation de fruits et de légumes sur la réduction du risque de maladies coronariennes. Une revue a démontré que l'augmentation de la consommation de légumes et de fruits permettrait de réduire les taux d'événements coronariens⁴³ (légumes RR 0,77 et fruits RR 0,86). Une autre revue a démontré une réduction de 15 % du risque relatif de coronaropathie chez ceux qui consomment beaucoup de fruits et de légumes comparativement à ceux qui consomment des petites quantités (l'équivalent de quatre fois plus de fruits et de légumes)⁴⁴.

2++
2+

R | **Une consommation quotidienne de 400 g/j (au total) de fruits et légumes (à l'exception des pommes de terre) est recommandée à l'ensemble de la population pour réduire les risques cardiovasculaires.**

5.6 EFFETS DE CERTAINS COMPOSANTS ALIMENTAIRES MINEURS

5.6.1 Supplémentation en vitamines anti-oxydantes

Plusieurs ECR étudiant l'impact de la supplémentation en vitamine E seule ou en association avec d'autres agents antioxydants dans la prévention des coronaropathies n'ont pas démontré de bénéfice ni de risque sur la morbi-mortalité cardiovasculaire⁴⁵.

1++

Par contre, une méta-analyse a montré que la vitamine E à forte dose (> 400 UI/jour) augmente la mortalité de 39 pour 10 000 individus traités⁴⁶.

1++

R | **La supplémentation en vitamines anti-oxydantes n'est pas recommandée dans la prévention ou le traitement des maladies coronariennes.**

5.6.2 Supplémentation en folates

Une revue systématique Cochrane de 12 ECR englobant 47 429 participants à risque ou ayant une maladie cardiovasculaire avérée avec un suivi d'au moins une année, a montré qu'il n'existe aucun bénéfice dans la réduction de l'homocystéine (vitamine B6, vitamine B9 ou vitamine B12 utilisées seules ou combinées) comparées au placebo sur la survenue d'infarctus du myocarde fatal ou non fatal, d'accident vasculaire cérébral ou sur la mort toutes causes confondues⁴⁷.

1⁺⁺

Une étude systématique et une méta-analyse de 16 ECR portant sur la supplémentation en acide folique par rapport au placebo n'ont révélé aucun effet sur les événements cardiovasculaires majeurs (RR 0,98, IC à 95% 0,93 à 1,04), les accidents vasculaires cérébraux (RR 0,89 ; IC 95% [0,78 à 1,01]), les IM (RR 1,00 ; IC 95% [0,93 à 1,07]), ni sur les décès toutes causes confondues (RR 1,00 ; IC 95% [0,96 à 1,05]). De plus, l'acide folique comparativement au placebo n'a eu aucun effet sur les résultats secondaires suivants : risque de revascularisation (RR 1,05 ; IC 95% [0,95 à 1,16]), syndrome coronarien aigu (RR 1,06 ; IC 95% [0,97 à 1,15]), cancer (RR 1,08 ; IC 95% [0,98 à 1,21]), décès vasculaire (RR 0,94 ; IC 95% [0,88 à 1,02]) ou décès non vasculaire (RR 1,06 ; IC 95% [0,97 à 1,15])⁴⁸.

1⁺

R | **La supplémentation en vitamines B ou l'utilisation de folate dans le but de réduire l'homocystéinémie n'est pas recommandée dans la prévention ou le traitement des maladies cardiovasculaires.**

5.6.3 Fruits à coque

Les preuves que la consommation de certains fruits à coque* pourrait améliorer le profil lipidique en réduisant le taux de CT jusqu'à 0,4 mmol/L sont limitées (deux ECR à petit échantillon et suivi de courte durée)^{49,50}. L'effet de la consommation des fruits à coque dans le cadre du régime méditerranéen sera discuté dans la section 5.7.

1⁺

Il n'existe pas de preuves suffisantes permettant d'émettre des recommandations.

5.7 RÉGIME ALIMENTAIRE MÉDITERRANÉEN

Modèle du régime méditerranéen

Le régime alimentaire méditerranéen est caractérisé par un apport modéré en graisses dont les principales sources sont l'huile d'olive, les noix et les amandes non salées. Ce régime est riche en fruits et légumes et pauvre en viande rouge puisque le poisson et la viande de volailles remplacent la viande de bœuf et d'agneau. Il n'y a pas de définition universelle, cependant, il existe plusieurs types de régimes méditerranéens ou présentant les caractéristiques de régimes méditerranéens.

* Les fruits à coque regroupent l'ensemble des fruits et graines oléagineux recouverts d'une coquille, comme diverses noix (de Grenoble, du Brésil, de Cajou), noisettes, pacanes, pistaches, amandes et arachides).

Certaines interventions ont entraîné une perte de poids rendant difficile l'estimation des effets des changements alimentaires seuls. Un modèle d'alimentation équilibrée quotidienne est suggéré dans les Annexes 4,5,6.

Une revue Cochrane d'ECR ayant inclus des participants qui ont été randomisés en 2 groupes : un groupe respectant un régime méditerranéen pendant au moins trois mois ou un régime fondé sur les principes diététiques d'un régime méditerranéen et un autre groupe de 52 044 adultes de la population générale ayant ou pas une maladie cardiovasculaire dont le régime alimentaire a été peu ou pas du tout modifié. Dans l'ensemble, une baisse modeste du CT (-0,16 mmol/L ; IC 95% [-0,26 à -0,06]) et du LDL-c (-0,07 mmol/L ; IC 95% [-0,13 à -0,01]) a été observée dans le groupe avec régime alimentaire modifié. Les évènements cliniques ont été étayés dans un seul essai. L'étude « *The women health's initiative* » incluant 48 835 femmes ménopausées, quoique non décrite comme un régime méditerranéen, préconisait une consommation accrue de fruits, légumes et de céréales. Aucun effet statistiquement significatif de la modification du régime alimentaire sur la survenue ou non d'évènements fatals à huit ans n'a été observé⁵¹.

1++

L'étude de cohorte PREDIMED a démontré qu'une plus grande consommation d'huile d'olive était associée à une réduction relative de 48 % du risque de mortalité cardiovasculaire (HR 0,52 ; IC 95% ; [0,29 à 0,93]) faisant de l'huile d'olive un élément clé du régime méditerranéen⁵².

2++

Etant donné que les personnes atteintes de MCV établies présentent un RCV absolu élevé par rapport à celles non atteintes avec un risque élevé et présentant des caractéristiques similaires, la recommandation relative au régime méditerranéen peut être extrapolée à ce groupe.

R | **Il est recommandé d'adopter un modèle de régime méditerranéen avec 30 g par jour (2 cuillères à soupe) d'huile d'olive extra vierge ou de fruits à coque non salés chez les adultes à haut risque cardiovasculaire ou avec maladie cardiovasculaire établie.**

5.8 CONSEILS ALIMENTAIRES

Des essais randomisés ont montré que les conseils diététiques peuvent avoir des effets sur le régime alimentaire aussi bien que sur les facteurs de risque mesurables. Il est démontré que ces conseils sont tout aussi bénéfiques chez les populations atteintes de MCV que chez celles ayant un risque cardiovasculaire élevé⁵¹.

5.8.1 Qui est habilité à donner des conseils hygiéno-diététiques ?

Les professionnels de santé habilités à donner des conseils hygiéno-diététiques sont les médecins et les diététiciens. Il est conseillé d'orienter le patient vers un diététicien chaque fois que c'est possible afin d'assurer un suivi adapté et personnalisé.

5.8.2 Comment donner des conseils hygiéno-diététiques ?

Diverses méthodes ont été essayées, allant du bref conseil à des interventions multifactorielles sur le mode de vie. Dans un ECR, des conseils hygiéno-diététiques donnés lors d'une consultation diététique de 2 heures ont eu des effets supérieurs à des conseils proposés brièvement en 10 minutes, cependant les différences étaient minimales⁵⁴. Dans un ECR, 14 séances d'éducation en groupe (90 minutes chacune) pendant une année ont montré des effets bénéfiques sur les modifications des habitudes alimentaires⁵⁵. Un autre ECR a révélé que l'encadrement par téléphone entraînait une réduction de 10% du CT et du LDL-c⁵⁶.

1⁺⁺1⁺

- ✓ Les conseils hygiéno-diététiques doivent être personnalisés, pratiques et pertinents pour permettre l'amélioration des connaissances, le renforcement des acquis, l'observance et la persévérance.

5.9 SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le syndrome métabolique se caractérise par une résistance à l'insuline et une obésité viscérale. Il est associé à une hypertension artérielle, à une intolérance au glucose et à des anomalies lipidiques.

Auparavant, les critères du syndrome métabolique étaient proposés comme moyen de prédire simultanément le diabète et le niveau de RCV. Le fait que les personnes ayant un syndrome métabolique ont un risque plus élevé de survenue de MCV ou de diabète ne signifie pas que ce dernier permet d'estimer le niveau de RCV ou qu'il peut être comparé aux autres facteurs de RCV. Les données actuelles démontrent que le syndrome métabolique peut difficilement prédire le RCV contrairement aux autres facteurs de RCV déjà établis. Ainsi, pour estimer le niveau de RCV on recherchera les facteurs de risque établis et non l'existence ou pas d'un syndrome métabolique⁵⁷.

3

6 ACTIVITE PHYSIQUE

6.1 DÉFINITIONS

L'activité physique régulière a des effets préventifs et thérapeutiques sur de nombreuses maladies chroniques telles que les cardiopathies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, le cancer, les troubles musculo-squelettiques, l'obésité, le diabète et les problèmes de santé mentale⁵⁸.

4

L'activité physique a été définie comme tout mouvement corporel entraînant une dépense énergétique⁵⁹. Elle peut être classée en⁶⁰ :

- activité physique au travail ;
- activité physique de loisir ;
- activité physique structurée et pratiquée pour une raison spécifique ;
- activité physique de la vie active : marche à pied, travaux ménagers et jardinage.

Un schéma illustrant les types d'activités physiques et leurs bénéfices sur la santé est présenté à l'Annexe 7.

L'activité physique est couramment décrite comme ayant quatre dimensions : durée, fréquence, intensité et type⁶⁰.

Pour la plupart des sujets, les formes d'activité physique les plus faciles et les plus acceptables sont celles qui peuvent être incorporées dans la vie quotidienne. Les exemples incluent la marche ou le vélo. Cette dernière activité devrait être encouragée en Tunisie⁵⁸.

L'intensité de l'exercice peut être définie en utilisant un certain nombre d'indices incluant :

- Le pourcentage de fréquence cardiaque maximale (FC_{max} .)
- Le pourcentage de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max} .)
- Le taux de dépense énergétique (rapporté en équivalents métaboliques (METS)), ou multiples du taux métabolique au repos
- L'évaluation auto-déclarée de l'effort perçu (EEP) ou test de la parole

Tableau VI : Classification de l'intensité absolue et relative de l'exercice physique

Intensité	Intensité relative			Intensité absolue	
	FC_{max} (%)	VO_{2max} (%)	EEP	METS	Test de la parole
Très légère à légère	<57–63	<37–45	9–11	1,5<3	Conversation non inhibée
Modérée	64–76	46–63	12–13	3<6	Conversation possible
Intense	77–95	64–90	14–17	6<9	Conversation difficile mais possible
Elevée à maximale	≥96	≥91	≥18	≥9	Conversation difficile à impossible

Le tableau fait référence à la population générale

Le comportement sédentaire est défini comme des activités sans sommeil dans une posture assise ou allongée avec une dépense énergétique $\leq 1,5$ METS⁶¹.

6.2 ACTIVITÉ PHYSIQUE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

6.2.1 Inactivité physique (facteur de risque indépendant)

Toutes les études ont confirmé une relation inverse entre l'activité physique et le risque d'évènements coronaires. L'activité physique permet de réduire le risque d'évènements coronaires de moitié lorsque tous les autres facteurs de risque majeurs sont contrôlés^{9,62-70}. La capacité du corps à utiliser l'oxygène en cas de travail physique est améliorée par l'augmentation de l'activité physique. Sa réduction constitue un facteur de risque de MCV^{71,72}.

2⁺⁺

6.2.2 Niveaux d'activité physique

Les preuves indiquent que les activités d'intensité modérée sont protectrices. Par exemple, l'étude INTERHEART, l'une des plus grandes études cas-témoins, a rapporté une incidence réduite d'infarctus du myocarde lors d'activités comprenant la marche, le vélo ou le jardinage (OR 0,86 ; IC 95% [0,76 à 0,97]). Par rapport à la distance parcourue par jour, ceux qui marchaient moins de 0,4 km par jour avaient un risque de mortalité ou de morbidité coronarienne double par rapport à ceux qui marchaient plus de 1,5 km par jour (RR 2,3 ; IC 95% [1,3 à 4,1]), ce qui représentait une augmentation du risque absolu d'incidence des maladies coronaires de 2,6% sur une période de suivi de deux à quatre ans⁶⁴.

2⁺⁺

Les preuves suggèrent également une relation dose-réponse pour l'intensité et la durée⁶⁸. Des tendances similaires existent pour la durée de l'exercice⁶⁵.

2⁺

Le type d'activité semble être relativement peu important. Par exemple, une étude a révélé des effets comparables pour l'activité au travail et les activités de loisir⁶².

2⁺⁺

L'activité n'a pas besoin d'être continue pour être bénéfique tant que l'énergie totale dépensée est similaire⁶⁷.

2⁺

6.2.3 Activité physique intense

Une revue systématique et quatre ECR ont comparé les effets d'une activité physique intense à celle modérée sur les facteurs de risque de MCV et l'aptitude cardio-respiratoire (VO_{2max})⁷³⁻⁷⁷. Ces patients ont régulièrement rapporté des améliorations plus importantes de la VO_{2max} avec l'exercice d'intensité élevée. Il y avait des données contrastées sur le fait de savoir si une activité physique d'intensité modérée ou élevée entraînerait une amélioration plus importante des facteurs de risque de MCV⁷⁶. Une étude a montré une réduction plus importante de la pression artérielle en cas d'intensité élevée comparée à l'intensité modérée chez les patients hypertendus. Des bénéfices cliniquement marginaux mais statistiquement plus significatifs sur la réduction de l'HbA1c, des triglycérides et du CT, mais pas sur les autres facteurs de risque ou les scores de risque de coronopathie, ont été démontrés par une activité physique intense comparée à une activité physique modérée chez les patients atteints de diabète de type 2⁷³. D'autres études n'ont pas montré de différence entre les groupes d'intensité d'activité physique sur la pression artérielle et les modifications lipidiques chez les patients insuffisants cardiaques ou après revascularisation^{74,75,77}.

1⁺

Dans une revue systématique sur la réadaptation basée sur l'exercice chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, le nombre de patients diminuait au fur et à mesure que l'intensité de l'exercice augmentait. Le risque relatif de décès ou d'hospitalisation était de 0,86 (IC à 95% : 0,79 à 0,94, $p = 0,001$) chez les patients dont l'intensité était vigoureuse comparés aux groupes témoins⁷⁴.

1+

Les risques potentiels d'effets indésirables associés à des exercices d'intensité élevée ont été évalués dans de nombreuses études et ont été jugés extrêmement faibles⁷³.

1+

Dans une méta-analyse d'études observationnelles portant sur l'activité physique d'intensité élevée dans la population générale, l'augmentation du risque absolu associée à une heure d'activité physique supplémentaire par semaine était de 2 à 3 par 10 000 personnes-années pour l'IDM et de 1 par 10 000 personnes-années pour la mort subite cardiaque⁷⁸. Ce risque était réduit chez les personnes pratiquant une activité physique habituelle (de 47% pour chaque séance d'activité physique supplémentaire par semaine pour l'IDM et de 30% pour chaque séance supplémentaire par semaine pour la mort subite cardiaque). Ainsi, les avantages de l'activité physique dépassent de loin les risques d'événements indésirables et une activité physique de forte intensité peut être considérée comme sans danger.

2++

6.2.4 Risques liés à la sédentarité

Une revue systématique d'études observationnelles prospectives a suggéré que des niveaux élevés de sédentarité sont associés à un risque plus élevé de MCV et de mortalité⁷⁹. Le risque relatif chez le groupe le plus sédentaire par rapport au moins sédentaire était de 2,47 (IC 95% [1,44 à 4,24]) pour les MCV, de 1,90 (IC95 % [1,36 à 2,66]) pour la mortalité due aux MCV et de 1,49 (IC 95% [1,14 à 2,03]) pour la mortalité (toutes causes confondues). La plupart des études suggèrent que des niveaux élevés de sédentarité peuvent être associés à un risque supplémentaire de MCV quel que soit le niveau d'activité physique. Cependant, une méta-analyse récente suggère que le fait de faire de l'activité physique à un niveau très élevé (plus d'une heure d'activité physique modérée à intense par jour) élimine la relation entre la position assise excessive et le risque de MCV⁸⁰.

2+
2++

- R** Une activité physique d'intensité au moins modérée (par exemple une activité qui permet de respirer plus vite que la normale) est recommandée pour l'ensemble de la population (sauf contre-indications).
- R** Une activité physique au travail et/ou de loisir est recommandée et devrait inclure des périodes d'activité d'intensité modérée telles que la marche rapide.
- R** Il est recommandé d'encourager les personnes qui sont modérément actives et capables d'accroître leur activité à le faire. L'activité peut être augmentée par une combinaison de changements d'intensité, de durée ou de fréquence.
- R** Il est suggéré d'encourager les personnes, qui sont déjà modérément actives et n'ayant pas de contre-indications, à entreprendre des exercices d'intensité élevée en toute sécurité afin d'obtenir des bénéfices supplémentaires.

R | Il est recommandé de réduire le temps d'inactivité physique.

- ✓ | Tous les patients, quelque soient leur état de santé, leur forme physique ou leur niveau d'activité physique, devraient être encouragés à augmenter progressivement leur niveau d'activité physique.

Conseils généraux⁵⁸

Tous les adultes devraient :

- être actifs tous les jours. Au cours d'une semaine, l'activité doit totaliser au moins 150 minutes (2,5 heures) d'activité d'intensité modérée (par périodes de 10 minutes ou plus) ou 75 minutes d'activité de forte intensité ;
- entreprendre une activité physique pour améliorer la force musculaire au moins deux jours par semaine (telle que la musculation, le port de charges lourdes, le jardinage laborieux, le soulèvement ou les redressements assis).

Les adultes plus âgés (65 ans et plus) exposés à un risque de chute devraient intégrer une activité physique pour améliorer leur équilibre et leur coordination au moins deux jours par semaine.

Tous les enfants et les jeunes doivent pratiquer une activité physique modérée à intense pendant au moins 60 minutes et jusqu'à plusieurs heures par jour.

6.2.5 Effets de l'activité physique sur d'autres facteurs de risque clés

Plusieurs méta-analyses fournissent des preuves d'un effet significatif de l'activité physique sur les facteurs de risque des maladies coronariennes.

Une méta-analyse de 28 ECR a inclus des adultes en bonne santé⁸¹. L'entraînement par l'endurance exerce une influence favorable sur le profil lipidique par rapport au risque futur de maladies coronariennes. La modification lipidique la plus souvent observée était une augmentation significative du HDL-c. Des réductions du LDL-c (-5,0% ; $p < 0,05$), des triglycérides (TG) (-3,7% ; $p < 0,05$) et du CT (-1% ; non significatif) ont été moins fréquemment observées (indépendamment des interventions diététiques). Il n'a pas été possible d'établir une relation dose-réponse entre la durée, l'intensité ou la fréquence des exercices et la réponse du profil lipidique.

Une autre méta-analyse de 54 essais a montré que des adultes auparavant sédentaires pouvaient réduire la pression artérielle systolique de 3,8 mm Hg avec des exercices d'aérobies réguliers⁸². L'exercice a abaissé la pression artérielle chez les personnes normotensives ou hypertensives en surpoids ou avec un poids normal. Toutes les formes d'exercices étudiées ont semblé efficaces pour réduire la pression artérielle. Il n'y avait pas de relation entre la fréquence ou l'intensité de l'exercice et le résultat clinique.

7 TABAGISME

7.1 EXPOSITION AU TABAC ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

La relation entre l'exposition au tabac et la santé cardiovasculaire ainsi que les moyens d'aide à l'arrêt du tabac seront abordés dans cette partie.

7.1.1 Tabagisme actif

Il existe une forte association dose dépendante entre le tabagisme et les évènements cardiovasculaires : maladies coronariennes, AVC, maladies artérielles périphériques et mortalité cardiovasculaire^{83,84}. L'arrêt du tabac réduit considérablement ces risques, bien que cette diminution dépend de la durée de cet arrêt^{85,86}. Les hommes fumeurs ont trois fois plus de risque de décès entre 45 et 64 ans et deux fois plus entre 65 et 84 ans que les non fumeurs⁸³. Les études faites auprès des femmes entre les années 1950 et 1960 ont rapporté un risque relatif pour la mortalité totale allant de 1,3 à 1,4. Selon l'étude « Santé des infirmières », les fumeuses avaient 1,9 fois plus de risque comparées à celles qui n'ont jamais fumé⁸⁷. Dans l'étude « Un million de femmes », les femmes fumeuses ont eu un taux de mortalité de 2,76 (IC 95% [2,71 - 2,81]) comparées à celles qui n'ont jamais fumé après un suivi médian de 12 ans. Il y avait une différence de 11 ans d'espérance de vie entre les deux groupes⁸⁸.

2++
4

Le risque additionnel de maladies cardiovasculaires dû au tabagisme est lié au nombre de cigarettes fumées. Une grande étude cas-témoin a noté la forte relation entre le risque de mortalité par IDM et le nombre de cigarettes fumées. Chez les fumeurs de plus de 40 cigarettes par jour, ce risque est d'environ 10 fois plus important que chez les non-fumeurs (OR 9,16 IC 99% [6,18 -13,58])⁹.

2++

Dans une étude cas témoins, incluant 587 fumeurs de cigarettes avec un taux connu de goudron comparé à 2685 sujets contrôles, les auteurs ont mis en évidence qu'une consommation journalière et importante de goudron augmente le risque d'IDM⁸⁹.

2+

La prévalence du tabagisme en Tunisie était de 25%, IC95% [21%-29%], selon une méta-analyse incluant 33 396 sujets sur une période allant de 2002 à 2018⁹⁰.

Selon l'enquête nationale THES⁴², les taux de tabagisme dans la population âgée de 15 ans et plus était de 25,1% en 2016, avec une prédominance marquée chez les hommes (48,3%) que chez les femmes (2,6%). Le taux le plus élevé était observé chez les hommes âgés de 26 à 39 ans (58,8%) et ce sont les régions du nord-est (56,9%), centre-ouest (52,1%) pour les hommes et du district de Tunis (7,5%) pour les femmes, qui ont enregistré les prévalences les plus élevées.

L'usage de la cigarette était le mode de tabagisme le plus fréquent avec une prévalence de 22,3% (43,3% chez les hommes et 2,0% chez les femmes). L'usage du narguilé était moins fréquent avec une prévalence de 1,6% (3,1% chez les hommes et 0,2% chez les femmes).

Le tabagisme a enregistré une baisse par rapport à 1997 où sa prévalence était de 30,4%²³ contre 25,1% enregistrée à la date de l'enquête, quoique cette tendance à la baisse est peu probable selon les experts, avec une forte hypothèse de sous-déclaration chez les femmes en 2016⁴².

En raison de la nature fortement addictive de l'usage du tabac, le tabagisme pendant l'adolescence est un prédicteur du tabagisme à l'âge adulte. Ce comportement tabagique s'acquiert dans la grande majorité des cas au cours de l'adolescence. En effet 80% des adultes fumeurs ont commencé à fumer avant l'âge de 18 ans. Le tabagisme chez les jeunes constitue un véritable problème de santé publique dans plusieurs pays. En Tunisie, 10,1 % des élèves âgés de 13 à 15 ans, ayant participé à l'enquête nationale GYTS 2017, ont rapporté être des consommateurs actuels de tabac. La prévalence était plus élevée chez les garçons (17,5%) par rapport aux filles (3,0%) et augmente avec l'âge⁹¹.

R | **Il est recommandé de conseiller à tout fumeur d'arrêter la consommation de tabac et de lui proposer une aide au sevrage afin de minimiser les risques cardiovasculaires ainsi que les autres risques pour la santé.**

7.1.2 Exposition au tabagisme passif

Une revue systématique, a mis en évidence que l'exposition à la fumée de tabac augmente de 25% le risque relatif de pathologies cardiovasculaires.

Les sujets qui n'ont jamais fumé, vivant avec un fumeur, ont une augmentation du risque relatif des pathologies cardiovasculaires estimé à 30% ($p < 0,001$). Ce risque avoisine celui encouru par un fumeur d'une cigarette par jour (39%)⁹². Une autre revue systématique souligne l'augmentation du RCV pour ceux exposés au tabagisme passif en milieu de travail⁹³.

2⁺⁺
2⁺

Deux études observationnelles indiquent que l'exposition à la fumée de tabac augmente le risque de syndrome coronarien aigu de 51% (OR 1,51 ; IC 95% [1,21 à 2,99])^{94,95}.

2⁺⁺
2⁺

Dans une étude cas témoin, les auteurs ont étudié la relation entre l'exposition environnementale (lieu de travail et à domicile) à la fumée du tabac et le risque d'IDM⁸⁴. Selon cette étude, l'OR est de 1,58 (IC 95% [0,97 à 2,56]) pour une moyenne d'exposition passive et journalière à la fumée de tabac de 20 cigarettes ou plus par jour. L'association de l'exposition à domicile et sur le lieu de travail augmente l'OR de l'IDM de plus de 1,55 (IC 95% [1,02 à 2,34]), notamment pour plus de 90 heures/an d'exposition (1 heure/an=365 heures, ou une heure par jour durant un an). Cette étude confirme que l'effet cumulé entre l'exposition à domicile et en milieu de travail et le temps depuis la dernière exposition augmente le risque d'IDM.

2⁺⁺

Ce risque a été confirmé par l'étude INTERHEART avec une augmentation de plus de 20% du risque d'IDM en cas de tabagisme passif⁹. Ce risque d'infarctus augmente de 24% pour une exposition de 1 à 7 heures par semaine et de 62% pour une exposition de plus de 22 heures par semaine⁹⁶.

Les méta-analyses concernant le tabagisme passif montrent une augmentation du risque relatif de décès par maladie cardiovasculaire de l'ordre de 20 à 30%.

R | **Il est recommandé d'éviter l'exposition au tabagisme passif à domicile, en milieu professionnel et dans les lieux publics confinés vu l'augmentation du risque cardiovasculaire.**

Selon l'Article 10 de la loi tunisienne N° 98-17 du 23 février 1998, relative à la prévention des méfaits du tabagisme, « il est interdit de fumer dans les lieux affectés à l'usage collectif ».

7.2 INTERVENTIONS POUR LE SEVRAGE TABAGIQUE

7.2.1 Population générale

Dans le cadre du programme national de lutte anti-tabac, 69 consultations d'aide au sevrage tabagique sont réparties sur tout le territoire tunisien, au niveau des 3 lignes de soins. Le taux de fréquentation de ces consultations est très variable selon l'endroit et l'année. Une baisse notable de la fréquentation a été remarquée depuis l'année 2009 jusqu'à ce jour. L'année 2009 ayant été consacrée « année nationale sans tabac » avec une implication forte de l'Etat et une baisse de la prévalence tabagique de 3,5%. Les fumeurs souhaitant arrêter l'usage du tabac étaient orientés vers ces consultations par leurs médecins traitants, ou se présentaient de leur propre chef suite aux différents moyens et campagnes de sensibilisation à travers les médias. Le taux de réussite du sevrage à 6 mois, dans ces consultations variait entre 17 et 30%. Les médicaments proposés étaient les substituts nicotiques par patch transdermique, les tablettes à nicotine et la varénicline. Toutefois, cette dernière a été retirée du marché en 2011 et les tablettes à la nicotine ne sont plus en vente depuis 2015. Tous les fumeurs ont bénéficié d'un entretien centré sur la motivation et la prévention des rechutes. Selon le rapport annuel de la direction des soins de santé de base du Ministère de la Santé de 2009 « les thérapies cognitives et traitement substitutif à la nicotine », la règle est de prescrire un produit à libération prolongée tel qu'un patch transdermique sur 16h ou 24h associé à un produit à libération immédiate (tablettes, gomme, inhalateur buccal ou spray nasal), pour aider à faire face aux envies pressantes de cigarettes et aux symptômes de sevrage.

Le choix des produits dans tout régime de sevrage tabagique est déterminé par les préférences du patient et ses habitudes en matière de tabagisme (par exemple, le nombre de cigarettes fumées par jour et le temps entre le réveil et la prise de la première cigarette).

La varénicline (molécule qui n'a pas d'AMM en Tunisie) est une forme de traitement alternatif habituellement proposée sous forme de comprimés agissant comme un agoniste partiel sélectif des récepteurs de la nicotine. Elle se lie aux récepteurs $\alpha 4\beta 2$ de la nicotine et son activité partiellement agoniste est suffisante pour atténuer les symptômes de manque. En outre, elle empêche la nicotine de se lier aux récepteurs $\alpha 4\beta 2$, ce qui réduit l'effet renforçant du tabagisme (activité antagoniste). La varénicline est un agoniste complet des récepteurs $\alpha 7$ nicotiques stimulant l'attention. Elle peut être associée aux substituts nicotiques chez les patients fortement dépendants à la nicotine.

Le bupropion LP (produit non commercialisée en Tunisie) est une autre option de traitement en comprimé qui a été initialement développée en tant qu'antidépresseur, mais qui est maintenant réservée pour le sevrage tabagique. Elle agit comme un antagoniste de la nicotine et ses effets sur le sevrage tabagique sont indépendants de ses propriétés antidépressives.

Une revue systématique de 20 études comparant les interventions d'aide au sevrage tabagique a conclu que cesser de fumer était associé à une réduction de 36% du risque relatif brut de mortalité des patients atteints de cardiopathie congénitale (RR 0,64 ; IC 95% [0,58 à 0,71])⁹⁷.

2⁺⁺

Selon l'essai « *OSLO Diet and Antismoking* », l'association sevrage tabagique et règles hygiéno-diététiques ont permis la réduction du risque relatif de mortalité par coronaropathie chez les hommes présentant des taux élevés de triglycérides après un suivi de 23 ans. Les hommes dont les concentrations de triglycérides étaient normales ne semblaient pas obtenir un bénéfice similaire à long terme⁹⁸.

1⁺

L'essai « *Vestfold Heartcare Study Group* » a évalué le bénéfice d'un programme complet agissant sur plusieurs facteurs de risques : réduction de consommation de graisses saturées, de sucre et de cholestérol, augmentation de l'activité physique et arrêt du tabac. Le groupe de patients de sexe masculin qui a suivi une intervention complète axée sur le mode de vie a réduit de 22% le risque relatif quinquennal de coronaropathies par rapport au groupe contrôle (IC 95% [9 à 35]). Cependant, l'étude manquait de puissance statistique et doit être interprétée avec prudence⁵³.

1⁺

Selon deux méta-analyses Cochrane comprenant plus de 20 ECR, les taux de sevrage confirmés biologiquement à six mois sont meilleurs avec le traitement par la varénicline versus placebo, bupropion et substituts nicotiques administrés seuls. Toutefois, l'effet de la varénicline est équivalent aux substituts nicotiques administrés en association. En effet, 14 essais cliniques, incluant 6166 personnes tabagiques, ont montré que la varénicline donne un risque relatif global d'abstinence prolongée à six mois et plus de 2,27 versus placebo (IC 95% [2,02 à 2,55]). La varénicline augmente également les chances de sevrage tabagique par rapport au placebo (OR 2,88 ; IC 95% [2,40 à 3,97]). Dans quatre essais incluant 1272 personnes tabagiques, il a été démontré qu'une dose plus faible de varénicline permet de réduire les effets indésirables avec un risque relatif de 2,09 (IC 95% [1,56 à 2,78]) versus placebo pour une abstinence soutenue à six mois et plus. La varénicline permet d'obtenir le sevrage tabagique dans 12 à 15% des cas contre 4 à 5% avec le placebo^{99,100}.

1⁺⁺

Une large méta-analyse portant sur 39 ECR et incluant plus de 10 000 participants a montré que les effets indésirables mineurs de la varénicline étaient fréquents (environ 20% des personnes)¹⁰¹, il s'agit surtout de nausées, de troubles du sommeil et d'insomnie. Ces effets indésirables sont généralement bien tolérés, diminuent avec le temps et n'entraînent pas l'arrêt du traitement. Il n'y a aucune preuve fiable que la varénicline soit associée à un risque accru d'évènements neuropsychiatriques indésirables importants.

1⁺⁺

Une revue systématique comparant différentes formes de substituts nicotiques, a démontré que ceux ci permettaient d'aider les gens à arrêter de fumer en doublant le taux de réussite à long terme. Le risque relatif d'abstinence avec n'importe quelle forme de substitut nicotinique par rapport au groupe témoin était de 1,60 (IC 95% [1,53 à 1,68])¹⁰².

1⁺⁺

Une revue systématique de l'effet des antidépresseurs sur le sevrage tabagique a montré que le bupropion et la nortryptiline (produits non commercialisés en Tunisie) doubleraient la chance d'arrêter de fumer chez un individu motivé¹⁰³. Selon 19 essais incluant plus de 4 000 participants, le traitement par bupropion LP en monothérapie a permis un sevrage tabagique avec un OR de 2,06 (IC 95% [1,77 à 2,40]). Les effets indésirables graves liés à l'utilisation du bupropion pour le sevrage tabagique sont rares (moins de 1 sur 1 000 traités)¹⁰⁴.

1++

La nortryptiline est un médicament de seconde ligne. Il est contre-indiqué chez les patients présentant un infarctus du myocarde récent ou des troubles du rythme cardiaque¹⁰⁵.

4

Le traitement par substituts nicotiques en monothérapie ou en association dans le cadre d'un programme de sevrage tabagique incluant les conseils d'un professionnel permet d'augmenter les taux d'abstinence à long terme.

7.2.2 Cigarettes électroniques

L'usage de la cigarette électronique est étroitement associé au tabagisme. En Tunisie, nous ne disposons d'aucune étude précisant le nombre total d'utilisateurs de cigarettes électroniques, ni de leurs modes d'utilisation. Dans le rapport THES 2016, on relève que la prévalence globale de la consommation de tabac sans fumée (*Neffa* à sniffer ou à chiquer et cigarettes électroniques) était de 1,8% (3% chez les hommes contre 0,7% chez les femmes)⁴².

Une méta-analyse Cochrane comprenant deux ECR et 11 études observationnelles a montré un risque relatif de 2,29 de tentatives d'arrêt du tabac à l'aide des cigarettes électroniques avec nicotine par rapport aux cigarettes électroniques placebo sans nicotine (IC 95% [1,05 à 4,96]). Le risque relatif de réduction de la consommation de tabac d'au moins la moitié, avec les cigarettes électroniques avec nicotine par rapport au cigarettes placebo, était de 1,31 (IC 95% [1,02 à 1,68])¹⁰⁶. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les cigarettes électroniques avec nicotine et le patch à la nicotine sur l'une ou l'autre des mesures susmentionnées. Aucun événement indésirable significatif n'a été attribué aux cigarettes électroniques et il n'y a pas de différence dans la probabilité d'effets secondaires mineurs entre les cigarettes électroniques contenant de la nicotine et les cigarettes placebo. Ces conclusions sont corroborées par un autre ECR¹⁰⁷.

1++

Toutefois, une certaine incertitude persiste quant aux avantages des cigarettes électroniques contenant de la nicotine en tant qu'intervention de sevrage tabagique en raison d'importantes faiblesses méthodologiques des études incluses dans la revue Cochrane et de la taille relativement petite de l'échantillon de l'ECR.

En Tunisie, les cigarettes électroniques sont considérées comme un produit de consommation et n'ont pas d'autorisation réglementaire pour le traitement de dépendance tabagique. Leur utilisation ainsi que d'autres ENDS comme intervention de sevrage tabagique est sujette à débat. Des preuves supplémentaires sont nécessaires pour clarifier leurs effets sur la santé et leur potentiel rôle en tant qu'outil de sevrage tabagique.

7.2.3 Populations à spécificité : les patients avec dépression

Selon une méta-analyse étudiant l'effet du sevrage tabagique dans une population avec un antécédent de dépression, les auteurs n'ont pas noté de différence concernant l'abstinence à court terme (trois mois et moins) et à long terme (six mois et plus) entre le groupe ayant un antécédent de dépression et le groupe sans antécédent de dépression. Les auteurs ont conclu qu'un antécédent de dépression au cours de la vie n'apparaît pas comme facteur de risque indépendant d'échec du sevrage tabagique¹⁰⁸.

2⁺⁺

Trois ECR ont étudié différentes stratégies de sevrage tabagique proposées à des patients ayant des antécédents de dépression. Un essai a étudié l'effet du chlorhydrate de nortryptiline et la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) pour le sevrage tabagique chez des fumeurs aux antécédents de dépression majeurs¹⁰⁹. Le taux d'abstinence par le nortryptiline a été supérieur au placebo indépendamment des antécédents de dépression. Ce traitement a même atténué les effets dysphoriques occasionnés par le sevrage tabagique. Les auteurs ont noté aussi que la thérapie cognitivo-comportementale s'est avérée efficace pour les participants ayant des antécédents de dépression.

1⁺

R | Il est recommandé de traiter les fumeurs ayant une coronaropathie associée à une dépression afin de réduire les symptômes dépressifs et d'augmenter les chances d'arrêter de fumer.

7.2.4 Le Narguilé « Chicha »

La consommation de « chicha » est en augmentation partout dans le monde particulièrement chez la population jeune. En effet, les jeunes sont de plus en plus séduits par cette forme de tabac. Le goût aromatisé du tabac (menthe, cerise, fruits des bois) chauffé grâce à du charbon et une fumée filtrée par l'eau donne l'impression qu'il s'agit de'un produit moins nocif que les cigarettes. C'est dans la région du Moyen Orient et Nord Afrique que la consommation de la « chicha » est la plus importante. Dans cette région entre 2008 et 2010, il y a eu une augmentation de 40% de la prévalence de la consommation de la « chicha » (de 13,3% à 18,9% ; $p < 0,01$). L'utilisation du narguilé chez les jeunes de 13 à 15 ans de cette région est plus importante que la cigarette avec une prévalence de 9 à 15%¹¹⁰.

Bien que les comparaisons entre la chicha et la cigarette ne soient pas faciles, fumer la chicha n'a rien d'anodin. Selon les données de l'OMS, le monoxyde de carbone présent dans la fumée de la chicha est en quantité 7 fois supérieur à celui présent dans la fumée d'une cigarette. Par ailleurs, il y a deux fois plus de nicotine et 25 fois plus de goudron¹¹⁰.

Ce rapport indique aussi que le fumeur de chicha et la personne exposée à la fumée passive encourent les mêmes risques de maladies pulmonaires, cardiovasculaires et de cancers que le fumeur de cigarettes.

Dans une revue systématique incluant 50 études, la chicha est significativement associée à la bronchopathie chronique obstructive (OR=3,18), au cancer ORL (OD= 4,17), au cancer du poumon (OR=2,12) et aux maladies cardiovasculaires (OR=1,67)¹¹¹.

Concernant les maladies cardiovasculaires, une étude incluant 1210 patients libanais a montré que ceux qui ont consommé la chicha pendant plus de 40 ans ont un OR de sténose sévère des artères coronaires trois fois plus important que les non-fumeurs et ceci après ajustement sur les caractéristiques démographiques et les facteurs de risques de coronaropathie notamment le tabagisme avec cigarettes, la consommation d'alcool, la sédentarité, le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie¹¹².

Dans une étude prospective au Bangladesh, la consommation de chicha est associée à une augmentation de 20 % de mortalité par pathologie ischémique cardiaque et d'AVC chez l'homme¹¹³.

Une étude iranienne qui a inclus 9840 sujets fumeurs (dont 1067 fument exclusivement la Chicha) a montré l'existence d'une corrélation entre le fait de fumer le narguilé et le syndrome métabolique, le diabète, l'obésité et la dyslipidémie¹¹⁴.

Pour toutes ces raisons il est important de lutter contre la consommation de chicha en Tunisie.

- ✓ Il est important d'aviser les patients des dangers du narguilé (chicha) sur la santé et en particulier sur les risques cardiovasculaires.

8 ALCOOL

L'abus d'alcool est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires, ainsi qu'un facteur causal dans plus de 200 maladies. A l'échelle mondiale, 3,3 millions de décès par an résultent d'une consommation malsaine d'alcool, ce qui représente 5,9% de tous les décès¹¹⁵. Les effets de l'alcool à long terme sur la santé mentale, les maladies hépatiques et le cancer ne sont pas pris en compte dans ce document, mais devraient être pris en compte dans les conseils donnés en pratique clinique.

En Tunisie, selon l'enquête THES de 2016, 9,6% [8,8-10,4] des personnes âgées de 15 ans et plus ont déclaré avoir consommé une boisson alcoolisée au moins une fois au cours de leur vie. Les hommes étaient plus nombreux que les femmes à consommer de l'alcool (respectivement 19,5% [17,9-21,0] contre 0,3% [0,0-0,6]). La prévalence de la consommation de boissons alcoolisées au cours des 12 derniers mois était de 5,8% [5,1-6,5]. Elle était plus élevée chez les hommes (11,7% [10,3-13,0]) que chez les femmes (0,2% [0,0-0,5])⁴².

Selon le rapport de l'OMS de 2018, la consommation annuelle par habitant en 2016 (en litres d'alcool pur) était estimée à 3,6 litres chez les hommes et à 0,2 litres chez les femmes. Chez les grands buveurs, la quantité consommée (en litres d'alcool pur) était de 36,6 litres en moyenne (40,8 litres pour les hommes et 14,5 litres pour les femmes). La fraction de la mortalité chez les plus de 15 ans, attribuable à l'alcool était de 1,4% chez les hommes et de 0,2% chez les femmes pour les cancers, de 5,8% chez les hommes et 3,7% chez les femmes pour les accidents de la voie publique et de 33% chez les hommes et 8% chez les femmes pour les cirrhoses du foie¹¹⁶.

Il est important d'évaluer les quantités consommées. L'unité de mesure servant à définir les seuils de risque est le verre-standard. Ce dernier est défini par une quantité d'alcool pur de 10g (correspondant approximativement à 10 cl de vin à 12% vol., à 25 cl de bière à 5% vol. ou à 3 cl d'alcool fort à 40% vol.). Une unité standard d'alcool est calculée comme suit : volume de la boisson en litres \times pourcentage en volume d'alcool.

L'apport en gramme d'alcool par jour est calculé selon la formule suivante :

Quantité en gramme par jour = consommation d'alcool en litre par jour \times 1000 \times 0,8.

- ✓ | Des exemples de ce qui constitue une « boisson » ou une unité d'alcool doivent être donnés au patient (cf. Annexe 8).

8.1 EFFETS DES NIVEAUX DE CONSOMMATION D'ALCOOL SUR LA MORTALITE ET LA MORBIDITE PAR MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Il a été démontré l'existence d'une relation qui suit la courbe en forme de J entre la consommation d'alcool et le risque cardiovasculaire de mortalité et de morbidité¹¹⁷⁻¹²². Cependant, il existe des considérations sociales, des facteurs individuels et des covariables probablement non mesurées qui agissent comme des variables de confusion dans ces études.

2-
2++
2+

Il a été suggéré que l'effet cardio-protecteur apparent de l'alcool pourrait être attribué à des lacunes méthodologiques dans les données probantes. Il peut exister un biais de publication en faveur d'études identifiant un bénéfice, suggérant que des apports inférieurs au maximum indiqué peuvent être optimaux⁸⁴.

2++

Il existe des preuves robustes qu'une consommation excessive d'alcool est associée à un risque plus élevé de MCV par rapport à une consommation légère à modérée. Par ailleurs, des données probantes provenant d'études qui réduisent les limites des études observationnelles traditionnelles ont remis en question le point de vue selon lequel une consommation légère à modérée d'alcool confère une réduction du risque de MCV par rapport à l'abstention. Les individus ayant une prédisposition génétique à consommer moins d'alcool avaient un risque réduit de maladie coronarienne et d'accident ischémique cérébral et des niveaux plus faibles de facteurs de risque de MCV. Ces résultats suggèrent que la réduction de la consommation d'alcool même pour les buveurs légers à modérés peut être bénéfique pour la santé cardiovasculaire. Une mise à jour de l'étude intitulée « *Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016* » conforte ces résultats en démontrant que l'alcool n'a pas d'effet protecteur et que le niveau de consommation d'alcool qui diminuerait les risques pour la santé est de zéro¹²³.

Le risque de mortalité cardiovasculaire a été réduit dans une relation dose-dépendante allant de 29% dans les études rapportant une consommation d'alcool < 2,5 g/jour à 15% dans les études indiquant une consommation de 30 à 60 g/jour¹¹⁷.

2-

Une forte consommation d'alcool (> 30 g/jour) a été associée à un risque élevé d'accident vasculaire cérébral tout type confondu¹¹⁸.

2++

Une méta-analyse de 15 ECR a montré que la réduction d'alcool était associée à une réduction significative et dose-dépendante des pressions artérielles systolique et diastolique moyennes¹²⁴.

1-

Les recommandations des experts quant à la consommation régulière de boissons alcoolisées deviennent de plus en plus strictes. Le rapport de l'OMS de 2000 indique que le seuil de risque pour la santé pour les hommes est atteint à partir de 21 verres par semaine et à partir de 14 verres pour les femmes et recommande au moins un jour d'abstinence par semaine¹²⁵.

La société Française d'Alcoologie, dans ses recommandations de 2015, a revu à la baisse les quantités d'alcool tolérées, notamment en raison des risques de survenue de certains cancers (voies aéro-digestives supérieures, œsophage, colon-rectum, foie, sein).

La quantité tolérée ne devrait pas dépasser 10 verres par semaine et 2 verres par jour avec 2 jours d'abstinence aussi bien pour les femmes que pour les hommes¹²⁶.

R | **Il est recommandé de conseiller aux patients avec ou sans MCV établie de réduire leur consommation d'alcool et de les informer que même une consommation légère à modérée peut augmenter le risque cardiovasculaire.**

✓ | Les patients consommateurs réguliers de boissons alcoolisées doivent limiter leur consommation quotidienne à 2 verres par jour et 10 verres par semaine avec 2 jours d'abstinence. Ces seuils constituent de simples repères puisque chaque individu réagit différemment à l'alcool selon sa corpulence, son genre et sa santé physique.

✓ | Le risque de développer des maladies, notamment cardiovasculaires et cancéreuses, augmente avec la quantité d'alcool consommée.

8.2 METHODES DE REDUCTION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL

Trois revues systématiques ont évalué des méthodes de réduction de la consommation d'alcool considérée comme nocive ou risquée¹²⁷⁻¹²⁹. Toutes concluent que les interventions brèves sont les plus efficaces avec un bénéfice important des interventions multi-contacts. Une revue a conclu qu'une intervention devait comporter deux des trois éléments clés : retour d'informations du patient, conseils et établissement d'objectifs clairs¹⁰⁵.

1++
1+
2++

Les interventions brèves peuvent inclure certains des éléments suivants : retour d'informations du patient, indicateurs et habitudes journalières de consommation, mesures incitatives pour réduire la consommation, qualité et types d'alcool consommé, effets néfastes notés, consommation d'alcool maximale tolérée, éducation thérapeutique sur les risques liés à la consommation de l'alcool, stratégies visant à réduire la consommation l'alcool^{121,122}.

R | **Des interventions brèves multi-contacts doivent être recommandées pour encourager les patients à réduire la quantité d'alcool consommée.**

En Tunisie, il n'existe pas actuellement une action officielle pour informer la population des méfaits sur la santé d'une consommation abusive d'alcool alors que la littérature rapporte plusieurs expériences positives reposant sur l'établissement de structures d'aide à la réduction voire l'arrêt de l'intoxication éthylique. Ces dernières font appel à des séances répétées d'éducation, de soutien psychologique et de stratégies comportementales qui semblent être efficaces.

Le niveau élevé de risque cardiovasculaire global au sein de la population tunisienne nécessite une approche globale, comprenant le développement d'une stratégie pour les personnes à haut risque soutenue par une politique collective à l'échelle de la population. Celle-ci devrait comprendre une législation sans fumée et des aliments plus sains, renforcée par l'activité physique adaptée, l'éducation, l'information et la sensibilisation à travers des campagnes contre certains comportements et habitudes néfastes : consommation d'alcool, tabagisme, inactivité physique et alimentation déséquilibrée⁵. Toutes ces actions viseraient une prévention primaire en particulier chez les jeunes et une prévention secondaire chez les patients atteints de MCV.

9 ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

9.1 ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRE CHEZ LES PATIENTS AVEC MALADIE CARDIOVASCULAIRE ÉTABLIE

Le rapport bénéfice/risque favorable à la prise de l'aspirine chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire est bien reconnu. Plusieurs méta-analyses ont montré de manière évidente une réduction de la mortalité globale, de la mortalité vasculaire, des récurrences d'IDM non fatal, d'AVC non fatal chez les sujets atteints de syndrome coronarien aigu, d'AVC, d'AIT ou de toute autre maladie vasculaire^{132,133}. Les doses d'aspirine utilisées étaient de 50 à 325 mg/jour. Aucune preuve d'un bénéfice plus important de l'aspirine à forte dose n'a été démontrée tandis que les effets indésirables sont minimes aux faibles doses.

1⁺⁺

Une méta-analyse comparant le bénéfice et le risque gastro-intestinal de l'aspirine à faible dose (<325 mg) au cours de la prévention secondaire des événements thromboemboliques, a montré une réduction de la mortalité toutes causes confondues de 18%, du nombre d'AVC de 20%, des IDM de 30% et des autres événements vasculaires de 30%. Les patients recevant de l'aspirine étaient 2,5 fois plus exposés aux saignements du tractus gastro-intestinal que ceux du groupe placebo. Le nombre nécessaire à traiter (NNT) pour prévenir un décès, quelle qu'en soit la cause, était de 67 tandis que 100 sujets devaient être traités pour observer un saignement non mortel du tractus gastro-intestinal¹³⁴.

1⁺⁺

Les données disponibles appuient des doses quotidiennes d'aspirine comprises entre 75 et 325 mg pour la prévention à long terme des événements vasculaires graves chez les sujets à haut risque et il est d'usage de prescrire 75 mg par jour. Le bénéfice d'un traitement au long cours par l'aspirine reste probable bien qu'il n'existe aucune preuve clinique. Il est donc habituel de poursuivre le traitement de l'aspirine à vie.

R | L'aspirine à la dose de 75 à 325 mg par jour est recommandée chez les sujets présentant une athérosclérose confirmée.

Le clopidogrel (antagoniste du récepteur P2Y12) était équivalent à l'aspirine pour prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de coronaropathies ou d'AVC ischémiques. Dans une analyse en sous-groupe, le clopidogrel était plus efficace que l'aspirine chez les patients atteints de maladies vasculaires périphériques, cependant la puissance de cette étude était insuffisante pour objectiver un effet significatif dans les sous-groupes. Le Clopidogrel en monothérapie est une alternative thérapeutique à l'aspirine en cas de survenue d'effets indésirables¹³⁵.

1⁺

✓ | Le clopidogrel devrait être envisagé chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire symptomatique présentant une hypersensibilité ou intolérance ou en cas d'effets secondaires graves à l'aspirine.

La prescription de l'association clopidogrel /aspirine est recommandée pendant les six mois suivant un syndrome coronarien aigu troponine positive. Ce traitement peut être prolongé lorsque le risque d'athérombose l'emporte sur le risque de saignement. Il peut être écourté lorsque le risque de saignement est supérieur au risque d'athérombose¹³⁶.

4

Une méta-analyse de deux ECR incluant 20 000 patients a montré que l'instauration immédiate de l'aspirine à la dose de 160 à 300 mg par jour en cas de suspicion d'un AVC ischémique, réduisait le risque immédiat d'AVC récurrent ou de décès à l'hôpital et le risque global de décès ou de dépendance¹³⁷. Les risques d'accidents ischémiques récurrents étaient réduits de 30% dans le groupe aspirine (OR 0,70 ; $p < 0,000001$). Le décès non lié à la récurrence de l'AVC a été réduit de 8% (OR 0,92 ; $p=0,05$). Au total, une diminution de 11% du risque global de récurrence d'AVC ou de décès à l'hôpital a été démontrée (OR 0,89 ; $p=0,001$).

1⁺⁺

Un ECR comparant l'aspirine (30 à 325 mg/jour, médiane de 75 mg) associée ou non au dipyridamole (200 mg deux fois/jour), dans les six mois suivant un accident ischémique transitoire (AIT) ou un AVC mineur présumé d'origine artérielle, a conclu que l'association aspirine/dipyridamole réduisait de 20% le critère composite du décès par toutes causes vasculaires confondues, AVC non fatal, IDM non fatal ou complications hémorragiques majeures (HR 0,80 ; IC 95% [0,66 à 0,98])¹³⁸.

1⁺⁺

Un ECR comparant l'aspirine (25 mg/j) associée au dipyridamole LP (200 mg) deux fois/jour ou au clopidogrel (75 mg/jour) chez les patients âgés de plus de 55 ans ayant un antécédent d'AVC ischémique récent (moins de 90 jours avant la randomisation) avec une durée moyenne de suivi de 2,5 ans, a conclu l'absence de différence significative entre les groupes pour les résultats attendus primaires (première récurrence de l'AVC) ou secondaires (composite de l'AVC, de l'IDM ou du décès par causes vasculaires). Concernant l'innocuité, aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée entre les groupes, bien que la survenue d'événements indésirables conduisant à l'arrêt définitif du traitement était plus fréquente dans le groupe aspirine/dipyridamole (16,4%) par rapport au groupe clopidogrel (10,6%). Le risque d'une nouvelle poussée ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive était significativement plus faible dans le groupe aspirine/dipyridamole (1,4%) que dans le groupe clopidogrel (1,8%)¹³⁹.

1⁺⁺

R Pour prévenir la récurrence d'un accident vasculaire cérébral ou d'autres événements vasculaires chez les sujets ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire et sans trouble du rythme cardiaque, il est suggéré de prescrire :

- le clopidogrel en monothérapie (75 mg/jour),

ou

- l'association de l'aspirine à faible dose (75 à 300 mg/jour) au dipyridamole (400 mg/j en 2 à 3 prises).

9.2 ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES EN PRÉVENTION PRIMAIRE CHEZ LES PATIENTS SANS MALADIE CARDIOVASCULAIRE

Un avis d'évaluation des technologies de santé se basant sur neuf revues systématiques comprenant principalement les mêmes neuf essais majeurs et une méta-analyse de trois autres ECR de l'aspirine en prévention primaire des MCV a montré que le taux d'événements cardiovasculaires dans les groupes témoins a été multiplié par dix par rapport aux deux groupes traités par l'aspirine à la dose de 75 à 500 mg / jour ou bien de 100 à 325 mg un jour sur deux¹⁴⁰.

1⁺⁺

La mortalité toutes causes confondues chez les personnes recevant de l'aspirine a montré une légère réduction de 6% (à la limite de la significativité) par rapport au placebo (RR 0,94 ; IC 95% [0,88 - 1,00]). Les données de plusieurs méta-analyses ont estimé le risque absolu de 33 à 46 décès évités sur 10 ans pour 10 000 patients traités. Les données individuelles des patients de l'ATT (*Antithrombotic Trialist's Collaboration*) ayant également été incluses dans cette analyse ont confirmé les mêmes résultats, soit 30 décès évités sur 10 ans pour 10 000 patients traités (soit une probabilité de survie à 10 ans passant de 94,7% à 95% avec l'aspirine)¹⁴¹.

Les événements cardiovasculaires majeurs définis comme un résultat composite (regroupant l'IDM non fatal, l'AVC non fatal ou le décès d'origine cardiovasculaire) étaient diminués de 14% (OR 0,86% ; IC 95% [-26 à 1%]) mais sans signification statistique¹⁴².

La mortalité secondaire à un AVC est augmentée avec la prise d'aspirine (RR 1,23 ; IC 95% [0,84 à 1,74]), cependant elle reste statistiquement non significative. Dans l'analyse de l'ATT, les AVC ischémiques ont été réduits (RR 0,86 ; IC 95 % [0,74 à 1,00], p = 0,05) alors que la survenue d'AVC hémorragiques a été majorée de 32% (RR 1,32 ; IC 95% [1,00 à 1,75], p = 0,05). Vu les limites des intervalles de confiance à 1 des deux événements, un effet nul ne peut être exclu¹⁴¹.

L'évaluation des risques hémorragiques n'est pas simple en raison des différences dans les définitions de l'hémorragie utilisées dans les essais de prévention primaire (majeure et mineure). De plus, dans les groupes témoins, il y avait des risques hémorragiques statistiquement significatifs et des variations interindividuelles des réponses à l'aspirine. Les méta-analyses s'accordent sur une augmentation statistiquement significative du risque hémorragique. Le risque relatif d'hémorragie majeure avec l'aspirine était de 1,62 (IC 95% [1,31 à 2,00]). Le nombre d'événements hémorragiques majeurs a été estimé à 46-49 par 10000 personnes suivies sur 10 ans^{143,144}. L'analyse des données de chaque patient (par ATT) a montré un RR de 1,54 (IC 95% [1,30 à 1,82]) avec l'aspirine et un excès de saignements majeurs de 35 par 10 000 personnes, sur 10 ans¹⁴¹.

Le risque relatif associé aux hémorragies gastro-intestinales majeures ou autres extra-crâniennes selon les différentes variables des patients est décrit au tableau VII.

Tableau VII: Risques relatifs des facteurs de risque d'hémorragies mineures et majeures dans les essais cliniques en prévention primaire¹⁴⁰

Facteurs de risque	Hémorragie majeure ou autre extra-crânienne (IC 95%)
Age (par décade)	2,15 [1,93 - 2,39]
Genre masculin	1,99 [1,45 - 2,73]
Diabète	1,55 [1,13 - 2,14]
Tabagisme	1,56 [1,25 - 1,94]
Pression artérielle moyenne (par 20 mm Hg)	1,32 [1,09 - 1,58]
Cholestérol (par 1 mmol/L)	0,99 [0,90 - 1,08]
Indice de masse corporelle (par 5 kg/m ²)	1,24 [1,13 - 1,35]

Le nombre d'hémorragies digestives sur 10 ans varie de 68 à 117 par 10 000 personnes traitées¹⁴⁴. Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ont été augmentés avec un RR de 1,32 (IC 95% [1,00 à 1,75]) en estimant une augmentation de ces événements de 8 par 10 000 personnes traitées sur 10 ans¹⁴¹.

1⁺⁺

Les bénéfices et les risques liés à l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire sont résumés dans le tableau VIII¹⁴⁰.

Tableau VIII : Bénéfices et risques liés à l'utilisation de l'aspirine chez 10 000 personnes en prévention primaire pendant 10 ans

Bénéfices	Risques
36–46 décès évités	30–49 saignements majeurs
60–84 événements CV majeurs évités	68–117 saignements gastro-intestinaux
	8–25 AVC hémorragiques

R | L'aspirine n'est pas recommandée en prévention primaire des maladies cardiovasculaires.

9.3 ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

Une étude d'évaluation des technologies de santé incluant sept méta-analyses a évalué le bénéfice/risque de l'aspirine chez les diabétiques sans maladie cardiovasculaire avérée¹⁴⁰. Aucune réduction significative de la mortalité totale des décès d'origine cardiaque ou des accidents ischémiques cérébraux n'a été démontrée dans toutes ces méta-analyses. Les estimations groupées pour la réduction des événements cardio-vasculaires majeurs étaient autour de 10% mais toutes les limites supérieures des intervalles de confiance n'incluaient la possibilité d'aucune amélioration et impliquaient, dans certains cas, la possibilité d'un risque important.

1⁺⁺

Les risques hémorragiques ont été définis de différentes manières dans différentes méta-analyses, mais dans chaque cas, les estimations regroupées pour ces résultats étaient fortement en faveur du comparateur (RR environ 2 à 3) avec une forte incertitude.

1⁺⁺

D'après les résultats médians à 7,4 ans de l'étude ASCEND 2018¹⁴⁵, les événements vasculaires majeurs étaient moins fréquents dans le groupe aspirine (658 patients [8,5%]) que dans le groupe placebo (743 patients [9,6%]), (RR 0,88 ; IC 95% [0,79 à 0,97], p = 0,01), moyennant une diminution du RCV de 12%. En revanche, les événements hémorragiques majeurs sont survenus chez 314 patients (4,1%) dans le groupe aspirine contre 245 (3,2%) dans le groupe placebo (RR 1,29 ; IC 95% [1,09 à 1,52], p = 0,003), moyennant une augmentation du risque hémorragique de 29%.

Plus de données sont attendues par les résultats des ECR en cours dans le traitement des patients diabétiques. Jusqu'à ce que ces essais soient publiés et de nouvelles données probantes soient disponibles, il est essentiel de tenir compte à la fois des avantages et des risques absolus de l'aspirine sur une base individuelle, comme pour les patients non diabétiques.

R | L'aspirine n'est pas systématiquement recommandée chez les diabétiques sans maladie cardiovasculaire établie.

9.4 ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES CHEZ LES PATIENTS HYPERTENDUS

Contrairement aux avantages du traitement antiagrégant plaquettaire par l'aspirine chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire établie, il existe peu de données sur la prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les personnes hypertendues. Une revue Cochrane concernant les antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants chez les patients hypertendus a identifié quatre essais cliniques dont un seul ECR rapportant la mortalité totale et ne montrant aucun effet par rapport au placebo. Cette revue a également montré une réduction non significative des événements cardiovasculaires (OR regroupé 0,92 ; IC 95% [0,81 à 1,05] ; deux essais cliniques) et des AVC (OR regroupé 0,94 ; IC 95% [0,76 à 1,17] ; deux essais), mais une augmentation statistiquement significative des événements hémorragiques majeurs (OR calculé 1,85 ; IC 95% [1,38 à 2,48]), augmentation du risque absolu de 0,65% ; un essai) et mineurs non mortels (OR calculé 1,80 ; IC 95% [1,39 à 2,35] augmentation du risque absolu de 0,73% ; un essai)¹⁴⁶.

1⁺⁺

R | L'aspirine n'est pas recommandée en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les patients hypertendus.

9.5 ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

Une revue systématique portant sur les antiagrégants plaquettaires chez les patients atteints de maladie rénale chronique essentiellement menée chez des malades ayant une maladie vasculaire établie ?¹⁴⁷. La seule analyse de prévention primaire par l'aspirine chez les patients atteints de maladie rénale chronique a été dérivée d'une analyse en sous-groupe de l'étude HOT (*Hypertension Optimal Treatment*). Les résultats étaient similaires à ceux de l'essai complet. En effet, il a été démontré une réduction dans la survenue d'IDM (IDM silencieux exclus) mais sans bénéfice significatif sur la mortalité globale et un risque hémorragique majeur multiplié par deux par rapport au placebo.

1⁺⁺

Il n'existe pas suffisamment de preuves pour élaborer une recommandation quant à l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

10 RÉDUCTION DES LIPIDES ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

10.1 RÔLE DES LIPOPROTÉINES TOTALES ET DE FAIBLE DENSITÉ DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Le lien entre le risque cardiovasculaire et la variation de la concentration des lipides dans le sang a été démontré dans une étude portant sur plus de 356 000 hommes âgés de 35 à 57 ans suivis pendant six ans. Cette étude a mis en évidence une forte relation continue et graduelle entre le cholestérol sérique et la mortalité par coronaropathie ajustée à l'âge¹⁴⁸. Cette relation était indépendante du tabac, de l'hypertension artérielle et de la présence d'autres MCV¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

2⁺⁺

D'autres données épidémiologiques ont montré que les populations présentant des taux de cholestérol plus élevés présentent plus d'athérosclérose et de coronaropathie que les populations ayant des taux plus bas¹⁵² et que plus le taux de cholestérol est élevé plus le risque d'évènements coronaires est élevé¹⁴⁸.

2⁺⁺

Le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-c) représente habituellement 60 à 70% du CT. Le lien étroit entre le taux du CT et la coronaropathie suggère que le LDL-c est un facteur de risque puissant¹⁵³. Le rôle du LDL-c dans l'athérosclérose est confirmé par des études menées chez des individus présentant un certain terrain génétique entraînant une élévation extrême du taux du cholestérol, tels que l'hypercholestérolémie familiale (HF)¹⁵⁴. Ces sujets ont tendance à développer une coronaropathie prématurée avec des signes d'athérosclérose avancée, indépendamment de tout autre facteur de risque cardiovasculaire.

Les variantes génétiques affectant le LDL-c fournissent une preuve supplémentaire de la relation de cause à effet entre le LDL-c et les maladies cardiovasculaires¹⁵⁵. Il a été également prouvé qu'aussi bien le LDL-c que d'autres particules transportant l'apolipoprotéine B riches en triglycérides jouent un rôle causal dans les maladies cardiovasculaires. Le non HDL-c (qui inclut toutes les lipoprotéines portant l'apo-B) est un puissant facteur prédictif d'évènements cardiovasculaires (voir rubrique 10,2)¹⁵⁶.

La figure 4 récapitule les principaux rôles métaboliques du cholestérol par l'intermédiaire des VLDL, LDL et HDL.

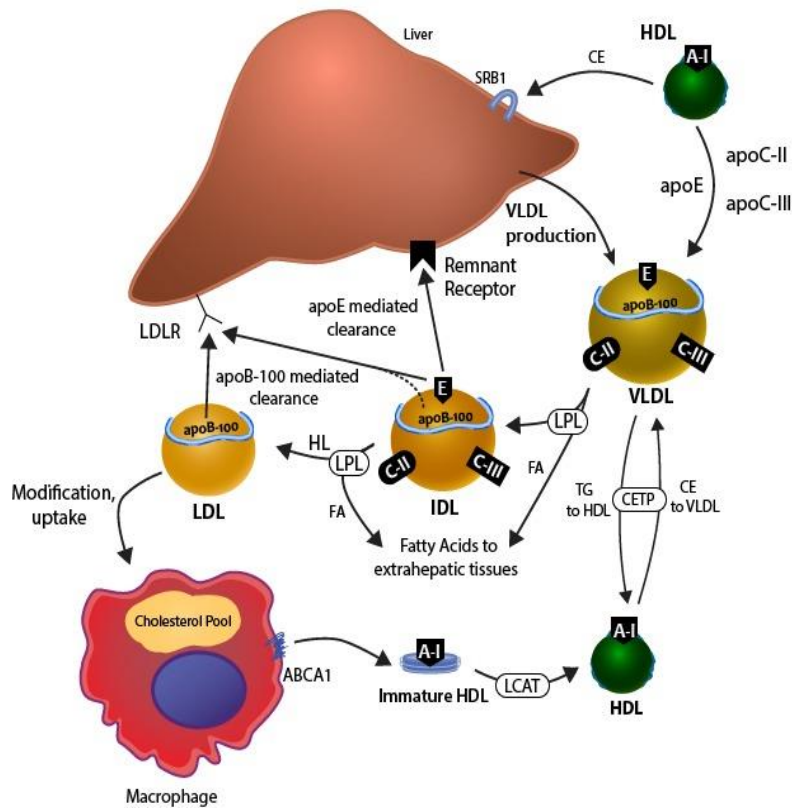


Figure 4: Métabolisme des lipoprotéines¹⁵⁷

SRB1 : scavenger receptor ; CE : cholesteryl ester ; LDL-R : LDL receptor ; LPL : lipoprotein lipase ; HL : hepatic lipase ; IDL : intermediary density lipoprotein ; CETP : cholesteryl ester transfer protein ; LACT : lecithin acyl ; cholesterol transferase ; ABCA1 : ATP binding cassette A1 ; FA : fatty acid ; TG : triglycerides ; Apo : apolipoprotein

L'ApoB100 est un élément crucial dans la synthèse et la sécrétion hépatique des VLDL. Ces dernières sont converties en IDL puis en LDL, riches en esters de cholestérol (CE), après hydrolyse de leurs triglycérides (TG) par la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase hépatique (HL).

D'autre part, la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) transfère le CE depuis les HDL vers les VLDL en échange des TG de ces dernières. L'Apo CII et l'Apo CIII sont transférés depuis les HDL vers les LDL et agissent respectivement en tant qu'activateur et inhibiteur de l'activité de la LPL.

L'ApoB100 est un ligand pour le récepteur hépatique des LDL permettant leur clairance. Les VLDL acquièrent de l'ApoE depuis les HDL, et l'ApoE médie la clairance des remnants riches en TG ainsi que les IDL. Par ailleurs, les HDL sont capables de transférer directement le cholestérol au foie par interaction avec le récepteur SR-B1.

Les VLDL ainsi que les remnants peuvent induire la formation des cellules spumeuses par internalisation via les récepteurs à ApoE au niveau des macrophages. Les LDL, IDL et VLDL peuvent être modifiées (oxydation, glycation) et internalisées par l'intermédiaire d'un nombre de récepteurs de macrophage y compris les récepteurs "scavenger" ainsi que les récepteurs "lectin-like".

Les HDL et les particules à Apo-AI, pauvres en lipides, réduisent la formation des cellules spumeuses en stimulant l'efflux du cholestérol à partir des cellules périphériques.

10.2 RÔLE DES PCSK9 DANS LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES (cf. section 10.8.5)

La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) favorise la dégradation du récepteur de LDL (LDL-R) au niveau des hépatocytes. Il a été démontré qu'une surexpression de la PCSK9 induisait une dégradation accélérée du LDL-R et par conséquent, une augmentation du LDL-c plasmatique due à une diminution de l'internalisation des LDL par les hépatocytes^{158,159}.

Sur le plan génétique, deux mutations ont été identifiées. La première touche le pro-domaine de la PCSK9 et elle est associée à une hypercholestérolémie modérée, la seconde touche son domaine catalytique entraînant une augmentation de la dégradation des LDL-R à la surface cellulaire et une hypercholestérolémie plus sévère^{160,161}.

10.3 DOSAGE DES LIPIDES

La plupart des laboratoires de biochimie dosent directement le CT, le HDL-c et les TG mais pas le LDL-c. Ce dernier peut être calculé indirectement à l'aide des valeurs du CT, du HDL-c et des triglycérides d'un échantillon de sang à jeun et en appliquant l'équation de Friedewald¹³².

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - (\text{TG}*/2,2) \text{ (tous en mmol/L)}$$

**TG/2,2 se rapproche des niveaux du cholestérol à lipoprotéine très faible densité (VLDL).*

Cette formule ne s'applique que pour des taux de TG inférieurs à 4,5 mmol/L. Le non HDL-c est donc calculé en tant que CT – HDL-c.

Les taux plasmatiques du CT, du LDL-c et du HDL-c ne sont pas affectés par la condition postprandiale. Seule la triglycéridémie est influencée par la prise du repas¹⁶². De ce fait, pour le suivi des patients atteints d'hypertriglycéridémie, des échantillons prélevés à jeun sont requis.

- ✓ Pour l'évaluation du bilan lipidique initial, il est recommandé d'effectuer le dosage sanguin après un état de jeûne de 12 heures. En dehors d'une hypertriglycéridémie avérée, le suivi d'une hypercholestérolémie peut être assuré sur les échantillons prélevés non-à jeun.

La précision du dosage du HDL-c dans le contexte des taux élevés de triglycérides peut être compromise. Les maladies intercurrentes peuvent également affecter les taux de lipides en circulation.

- ✓ Dans le cadre de l'évaluation lipidique du RCV, le bilan lipidique devrait inclure le CT, le HDL-c et les triglycérides et ne devrait pas être pratiqué au moment d'une maladie intercurrente.

Chez les patients présentant un CT supérieur à 7,5 mmol/L, chez lesquels un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale (HF) est envisagé, des tests en cascade basés sur le LDL-c et les prélèvements sanguins à jeun restent utiles.

10.4 DIMINUTION DU CHOLESTÉROL POUR RÉDUIRE LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Des données probantes issues d'études génétiques et d'ECR ont mis en évidence le rôle que joue la diminution du LDL-c dans la réduction du risque cardiovasculaire^{14,155}. Il a été démontré dans des méta-analyses d'ECR, qu'un traitement par les statines (cf. section 10.6) réduit les événements cardiovasculaires athérosclérotiques majeurs et le besoin de revascularisation artérielle d'environ 20 à 25% par 1 mmol/L de LDL-c réduit. D'autres approches thérapeutiques permettant de réduire le LDL-c, tels que l'utilisation des séquestrants d'acides biliaires et l'ézétimibe, ont également démontré leurs avantages dans la réduction du taux de LDL-c (voir section 10.8.1 et 10.8.2)^{163,164}.

Une revue systématique et une méta-analyse quantifiant l'effet de la réduction du cholestérol sur le risque d'événements vasculaires chez les patients avec ou sans MCV ont montré l'importance de la réduction du cholestérol en soi, plutôt que de la modalité du traitement¹⁶⁵.

1⁺⁺

Afin d'explorer certains mécanismes sous-jacents d'une dyslipidémie et de mieux orienter le traitement, d'autres paramètres sont à évaluer :

- L'apo-B (B100) pourrait être une alternative au « non-HDL-c », en particulier dans les hypertriglycéridémies endogènes ou bien dans des conditions postprandiales par l'apo-B (B48)¹⁶⁶.
- Le dosage de Lp(a) n'est pas proposé pour l'évaluation du risque CV dans la population générale. Cependant, il devrait être envisagé chez les personnes présentant un risque élevé de MCV ou des antécédents familiaux de maladies athérotrombotiques prématurées^{166,167}.
- Le dosage des « LDL petites et denses », considérés comme facteurs de risque émergents, pourrait être évalué dans un futur proche. En effet, ce dosage renseigne sur le pouvoir athérogène de ces LDL. Toutefois, il n'est encore pas proposé pour l'estimation du risque CV^{166,168}.

10.5 VARIATIONS DU BILAN LIPIDIQUE

Le métabolisme des lipides subit des modifications physiologiques pendant la grossesse¹⁶⁹. L'augmentation des taux plasmatiques du CT, du LDL-c et des TG observée chez la femme enceinte et après l'accouchement ne doivent pas être considérées comme des anomalies lipidiques. Les lipides plasmatiques subissent une variation significative dans les conditions de stress métabolique ou d'inflammation aiguë (traumatisme, infection, chirurgie).

- ✓ La détermination des lipides plasmatiques devrait être réalisée pendant une phase métaboliquement stable, en dehors de tout épisode aigu¹⁷⁰.
- ✓ L'efficacité du traitement et l'observance sont surveillées par un bilan lipidique à 1-3 mois et à 6 mois, puis tous les ans lorsque le LDL-c atteint l'objectif et la tolérance clinique est satisfaisante. Lors de la phase initiale du traitement, les transaminases et la glycémie seront dosées¹⁷¹.

10.6 STATINES

10.6.1 Effets des statines sur le LDL-c

Les statines constituent la base du traitement hypolipémiant pour prévenir le premier évènement vasculaire et sa récurrence. Les statines inhibent la synthèse hépatique du cholestérol, augmentent la recapture hépatique des LDL-c circulants en stimulant l'expression de récepteurs LDL-c à la surface des hépatocytes.

Une méta-analyse de 164 ECR de courte période utilisant différentes statines à différentes doses¹⁶⁵ a montré une réduction du LDL-c dose dépendante et log linéaire (cf. Tableau IX). Ainsi tout doublement de dose de statines entraîne une réduction du LDL-c d'environ 6%. Le pourcentage de baisse de LDL-c est indépendant du LDL initial.

Tableau IX : Réductions absolues (mmol/L) et relatives des taux de LDL-c selon la dose journalière des statines

Statine	Dose journalière (mg)				
	5	10	20	40	80
Atorvastatine	1,51 (1,28 to 1,74) 31%	1,79 (1,62 to 1,97) 37%	2,07 (1,90 to 2,25) 43%	2,36 (2,12 to 2,59) 49%	2,64 (2,31 to 2,96) 55%
Fluvastatine	0,46 (0,18 to 0,75) 10%	0,74 (0,55 to 0,93) 15%	1,02 (0,90 to 1,13) 21%	1,30 (1,19 to 1,41) 27%	1,58 (1,40 to 1,76) 33%
Pravastatine	0,73 (0,54 to 0,92) 15%	0,95 (0,83 to 1,07) 20%	1,17 (1,10 to 1,23) 24%	1,38 (1,31 to 1,46) 29%	1,60 (1,46 to 1,74) 33%
Rosuvastatine	1,84 (1,74 to 1,94) 38%	2,08 (1,98 to 2,18) 43%	2,32 (2,20 to 2,44) 48%	2,56 (2,42 to 2,70) 53%	2,80 (2,63 to 2,97) 58%
Simvastatine	1,08 (0,93 to 1,22) 23%	1,31 (1,22 to 1,40) 27%	1,54 (1,46 to 1,63) 32%	1,78 (1,66 to 1,90) 37%	2,01 (1,83 to 2,19) 42%

10.6.2 Stratégie thérapeutique

Le choix de la stratégie thérapeutique (molécule, dose) dépend du niveau initial du LDL-c, du niveau initial du risque cardiovasculaire et de l'objectif visé.

Les statines sont regroupées en trois catégories d'intensité différentes selon le pourcentage de réduction des LDL-c qu'elles induisent (NICE 2014¹⁷² et HAS¹⁷³) (cf. Tableau X):

- **Intensité faible** si la réduction induite est de 20% à 30% de la valeur initiale
- **Intensité modérée** si la réduction induite est de 31% à 40% de la valeur initiale
- **Intensité forte** si la réduction induite est supérieure à 40% de la valeur initiale

Tableau X : Intensité des statines selon le pourcentage de réduction de LDL-c ciblé ¹⁷²

Médicament	Dosage				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine			X		
Pravastatine		X		X	
Simvastatine					X
Atorvastatine					
Rosuvastatine				X	

 Intensité faible (réduction attendue de LDL-c : 20-30%)

 Intensité modérée (réduction attendue de LDL-c : 31-40%)

 Intensité forte (réduction attendue de LDL-c : > 40%)

X Dosage non disponible en Tunisie

10.6.3 Effets des statines sur les évènements cardiovasculaires

Des méta-analyses d'ECR en double aveugle, statines versus placebo, ayant inclus des patients avec ou sans MCV établie, ont montré une réduction significative des évènements cardiovasculaires par rapport au risque de base¹⁴. Des régimes thérapeutiques utilisant différentes statines ont permis une réduction moyenne de 1,07 mmol/L du taux de LDL-c par rapport au groupe témoin, après un suivi d'un an, avec une moyenne de LDL-c de base de 3,7 mmol/L. Ceci a été associé à une réduction annuelle des premiers évènements vasculaires majeurs (infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine coronaire, AVC ou revascularisation coronaire) de 3,6% à 2,8%, à une baisse de 21% des évènements vasculaires pour toute réduction de 1 mmol/L du LDL-c sur une période médiane de cinq ans, et une réduction de 27% d'infarctus non fatal et de 20 % des décès d'origine coronaire¹⁴.

1++

Ce bénéfice de réduction de LDL-c par mmol/L a été similaire dans les différents sous-groupes de cette méta-analyse : genre, âge (<65, 65–75, >75 ans), TA systolique (<140, 140-160, > 160 mm Hg) et diastolique (<80, 80–90, > 90 mm Hg), statut tabagique, clairance de la créatinine (<60, 60–90, > 90 ml/min / 1,73 m²) et, surtout, le taux de LDL-c initial (<2,0, 2,0–2,5, 2,5–3,0, 3,0–3,5, > 3,5 mmol/L).

Le bénéfice de la réduction du LDL-c intéresse aussi bien les groupes à haut risque que les groupes à faible risque (même < 5% à 5 ans)¹⁷³. Toutefois, la réduction du risque absolu reste plus importante chez les individus présentant des niveaux de risque absolu plus élevé.

1++

10.6.4 Utilisation des statines en prévention primaire

Des essais cliniques randomisés ont démontré qu'en prévention primaire, les statines ont permis une réduction de la survenue d'évènements CV majeurs. Une méta analyse de 18 essais incluant environ 57000 sujets, a démontré l'efficacité clinique des statines, essentiellement chez les sujets à haut risque d'évènements coronariens en raison des facteurs de risque existants¹⁷⁴.

1++

Dans une méta-analyse incluant 70 025 sujets traités par statine, il a été noté que la baisse de 1 mmol de LDL-c permettait une réduction de 25% du risque de survenue du premier évènement vasculaire majeur, similaire à celle obtenue chez les personnes déjà atteintes de coronaropathie (21% de réduction pour une baisse de 1 mmol/L de LDL-c)¹⁴.

1⁺⁺

Ainsi, pour un individu donné, la réduction du RCV absolu dépendra à la fois du niveau de RCV et du-taux de LDL-c de base. Par conséquent, pour un même régime de traitement par statines, le gain absolu est plus important dans la population à haut risque CV et à taux élevé de LDL-c (cf. Tableau XI).

Tableau XI : Réductions attendues du LDL-c (mmol/L) et du risque de MCV (%) après 12 mois de traitement, selon différentes statines à différentes doses (mg) et selon le taux de LDL-c de base (mmol/L)¹.

Statine/dose (mg)	5		10		20		40		80	
	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4
Atorvastatine										
Réduction LDL-c (mmol/L)	0,6	1,2	0,7	1,5	0,9	1,7	1,0	2,0	1,1	2,2
Réduction MCV (%)	16	29	18	35	23	39	25	44	27	47
Fluvastatine										
Réduction LDL-c (mmol/L)	0,2	0,4	0,3	0,6	0,4	0,8	0,5	1,1	0,7	1,3
Réduction MCV (%)	6	11	8	16	11	22	13	27	1	31
Pravastatine										
Réduction LDL-c (mmol/L)	0,3	0,6	0,4	0,8	0,5	1,0	0,6	1,2	0,7	1,3
Réduction MCV (%)	8	16	11	22	13	25	16	29	18	31
Rosuvastatine										
Réduction LDL-c (mmol/L)	0,8	1,5	0,9	1,7	1,0	1,9	1,1	2,1	1,2	2,3
Réduction MCV (%)	22	35	23	39	25	42	27	45	29	48
Simvastatine										
Réduction LDL-c (mmol/L)	0,5	0,9	0,5	1,1	0,6	1,3	0,7	1,5	0,8	1,7
Réduction MCV (%)	13	23	13	27	16	31	18	35	22	39

La réduction du risque est calculée comme une réduction de 1 à 0,75 mmol/L du LDL-c selon le « Cholesterol Treatment Trialists » (CTT) Collaboration meta-analyses¹⁷⁴. La réduction absolue du LDL-c est basée sur les pourcentages des réductions résumées dans le tableau IX et le LDL-c de base de 2 ou 4 mmol/L.

Selon une méta-analyse synthétisant des données concernant la survenue du premier évènement CV majeur selon la stratification initiale du RCV (risque de survenue de MCV à 5 ans < 5, 5-10, 10-20, 20-30 et > 30%) (cf. Figure 5)¹⁷³, un bénéfice CV a été démontré chez les sujets ayant les risques absolus les plus faibles. Dans le groupe à RCV < 5%, une réduction de 38% de survenue du premier évènement CV majeur, de 43% d'évènements coronaires et de 48% de revascularisation a été notée pour toute baisse de 1 mmol de LDL-c. De même, dans le groupe à RCV entre 5 et 10%, une baisse de 31% de la survenue d'évènements CV majeurs, de 39% des évènements coronaires et de 37% de revascularisation ont été notés pour toute baisse de 1 mmol de LDL-c.

1⁺⁺

Les résultats de ces deux derniers groupes à faible risque ont été combinés pour analyser la survenue d'un AVC et une réduction de 24% a été reportée. Il est à noter que le groupe à risque faible (< 5%) était dominé par l'étude Jupiter. Etant donné que cette dernière a été interrompue de façon prématurée, il est possible que le bénéfice ait été surestimé.

1++

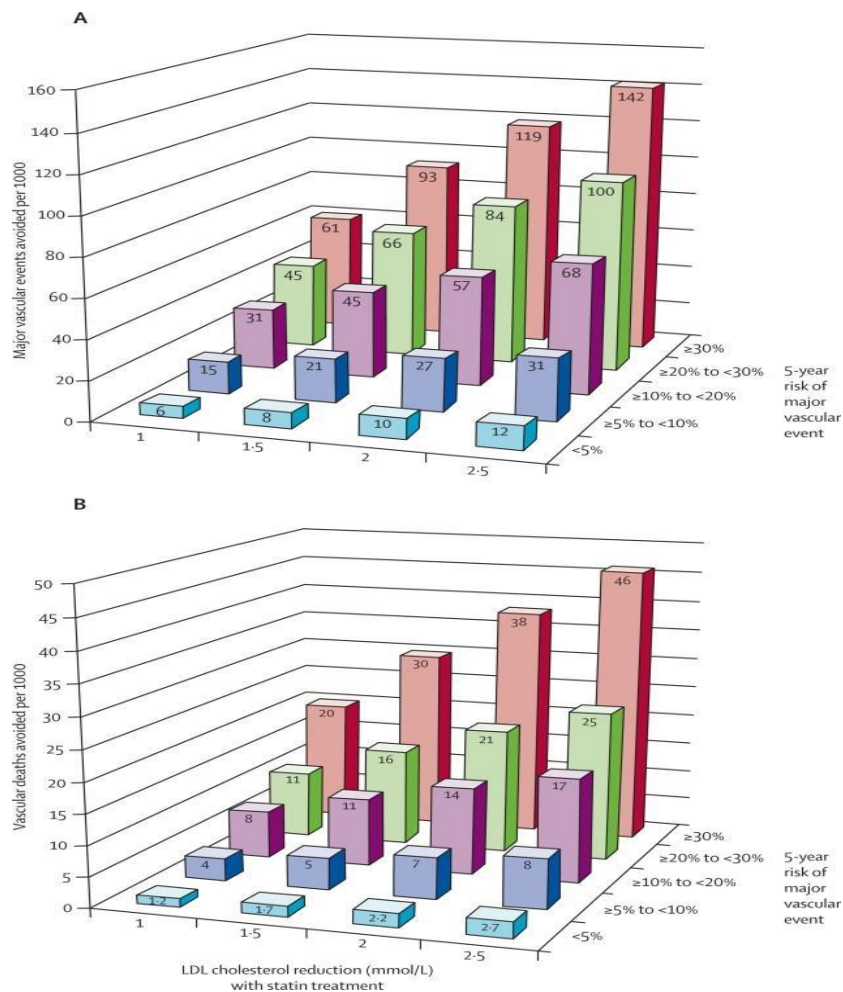


Figure 5 : Bénéfices prévus à 5 ans de la réduction du LDL-c suite au traitement par des statines à différents niveaux de risque : (A) les événements vasculaires majeurs et (B) la mortalité vasculaire. Estimation des tables de survie utilisant le risque d'événements vasculaires majeurs ou le risque de mortalité vasculaire dans les catégories de risque respectives et les effets globaux du traitement par réduction de 1,0 mmol/L de LDL-c par statines¹⁷³.

Selon une autre méta-analyse de 29 études incluant 80 711 participants à faible risque (notamment ceux ayant moins de 20% de risque de décès CV ou d'IDM non fatal à 10 ans), le nombre nécessaire à traiter (NNT) était de 239 pour empêcher un décès et de 153 pour prévenir un IDM non fatal (comparé à 86 et 62 respectivement dans le groupe à haut risque) durant une moyenne de suivi de 24 mois. Dans cette méta-analyse, il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative en termes de mortalité toutes causes confondues, d'IDM fatal ou non fatal, ou d'AVC en comparant l'effet des statines à faible intensité (fluvastatine, pravastatine, simvastatine) à celles de forte intensité (rosuvastatine, atorvastatine)¹⁷⁵.

1++

- R** | **Il est recommandé de traiter les adultes présentant un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé (> 20% selon GLOBORISK ou d'autres conditions qui confèrent automatiquement un risque CV élevé à très élevé (cf. Tableau III, section 4.5)) mais sans maladie cardiovasculaire établie par une statine après une discussion éclairée sur les risques et les avantages.**
- ✓ | Choisir l'intensité de la statine (cf. Tableaux X et XI) en fonction de l'objectif de LDL-c à atteindre et en considérant le rapport coût-efficacité (cf. Figure 6).
 - ✓ | Pour les sujets sans MCV établie, les mesures hygiéno-diététiques sont à encourager indépendamment du recours au traitement pharmacologique.
 - ✓ | Les causes de dyslipidémies secondaires doivent être recherchées avant l'instauration d'un traitement hypolipémiant.

10.6.5 Utilisation des statines en prévention secondaire

Les patients ayant une MCV établie présentent un risque plus élevé d'être sujets à d'autres événements cardiovasculaires (différents de ceux qu'ils ont déjà eus). Une méta-analyse de 26 ECR portant sur les statines incluant 170 000 patients a montré un taux annuel d'événements vasculaires majeurs de 1,8% chez les patients non traités et sans MCV antérieure, contre 5,6% chez les personnes présentant une coronaropathie établie¹⁴.

1⁺⁺

Plusieurs ECR ont confirmé que les statines réduisaient la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de MCV. Les réductions relatives sont similaires à celles observées dans les essais de prévention primaire. Chez 87 903 patients avec une coronaropathie établie, les événements cardiovasculaires majeurs ont été réduits de 21% alors que chez 25 092 patients non coronariens avec d'autres atteintes vasculaires, les événements cardio-vasculaires majeurs ont été réduit de 19% pour toute diminution de 1 mmol/L de LDL-c¹⁴.

1⁺⁺

Une autre méta-analyse de cinq ECR incluant 39 612 patients, dont trois ECR chez le coronarien stable et deux chez des populations ayant un syndrome coronarien aigu, a montré une réduction relative de 15% du taux d'événements CV dans le groupe utilisant des statines de forte intensité par rapport au groupe utilisant des statines de faible intensité¹⁴.

Dans une méta-analyse de 10 essais cliniques (dont trois conduits chez des patients avec un syndrome coronarien aigu) comparant le traitement par statines à forte intensité par rapport aux statines à intensité modérée en prévention secondaire, la mortalité totale et cardiovasculaire n'a pas été réduite de manière significative¹⁷⁷. Toutefois, dans les essais réalisés uniquement chez les patients avec SCA, la mortalité totale a été réduite de 25% et la mortalité cardiovasculaire de 26%. L'évaluation du critère composite décès d'origine cardiovasculaire/infarctus du myocarde non fatal, a montré une réduction non significative de 15% dans les essais cliniques concernant les patients avec SCA, tandis qu'une réduction significative de 10% a été retrouvée dans l'analyse globale des dix études. Les accidents vasculaires cérébraux ont été réduits de 14% avec les doses les plus fortes.

1⁺

Dans une revue Cochrane de 18 ECR (n =14 303) évaluant les effets des statines à court terme contre placebo, où un traitement par statines a été initié dans les 14 jours suivant un évènement coronarien, l'évaluation des données à 1 et 4 mois de suivi a montré qu'il n'y avait aucune réduction des décès toutes causes confondues, ni de l'infarctus du myocarde ni de l'AVC. Une réduction isolée de 24% de l'angor instable à 4 mois a été notée¹⁷⁷.

Dans ces essais, les doses de statines utilisées ont été réparties comme faible ou forte dose mais il n'est pas précisé s'il fallait utiliser des doses fixes de statines ou bien s'il fallait les adapter en fonction des objectifs cibles en LDL-c. Cependant, l'importance de la réduction d'évènements cardio-vasculaires majeurs est directement liée à la réduction du LDL-c (cf. Tableaux IX et XI) ce qui suggère que l'objectif du traitement par statines dans la prévention secondaire doit être de réduire le LDL-c autant que possible avec le moindre risque de myopathie.

Les différentes statines utilisées dans les essais cliniques ont montré des effets bénéfiques similaires indiquant qu'il s'agit d'un effet de classe, plutôt que d'un effet spécifique de molécules, avec cependant quelques différences suivant leur intensité. Le traitement par statines aboutit à la réduction relative du CT et du LDL-c chez les individus à haut risque d'évènements cardiovasculaires et ce indépendamment de leur taux initial de CT et de LDL-c.

R | En prévention secondaire d'évènements cardiovasculaires, un traitement à base de statines à forte intensité est recommandé d'emblée en cas de syndrome coronarien aigu. Ce traitement est instauré après information et discussion des risques et des bénéfices avec le patient.

- ✓ | Choisir la statine en considérant le rapport coût-efficacité (cf. Figure 6).
- ✓ | Considérer une dose inférieure de statines chez des patients à risque élevé d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses.
- ✓ | L'objectif de LDL-c à atteindre est < 1,8 mmol/L (0,7 g/l).
- ✓ | Pour les patients qui commencent un traitement par statines il serait approprié de répéter les dosages des lipides sanguins. En cas de réduction du cholestérol non-HDL de moins de 1 mmol/L ou de 40%, il convient de vérifier l'observance au traitement et d'évaluer les changements dans l'hygiène de vie.

10.6.6 Innocuité du traitement par les statines

Une étude exhaustive, de tous les essais cliniques menés sur les statines, faite par la *US National Lipid Association Task Force* ainsi qu'une méta-analyse confortent l'innocuité des statines^{178,179}. Dans l'ensemble, les statines n'augmentent pas le risque de cancer ou de mortalité non cardiovasculaire. Une augmentation des enzymes hépatiques (aspartate et alanine aminotransférase (ASAT-ALAT)) supérieure à trois fois la normale est rapportée chez moins de 1% des patients traités par les différentes doses de statines, à l'exception de l'atorvastatine à 80 mg et l'association statine et ézétimibe (cf. sections 10.8.2).

Une méta-analyse à grande échelle de 76 ECR incluant au total 170 255 patients a rapporté une augmentation des ASAT de 12% et des ALAT de 30%¹⁸⁰.

La myopathie, avec élévation des taux de la créatine phosphokinase (CPK) dépassant dix fois la normale, et la rhabdomyolyse sont très rares. Cette dernière a été observée essentiellement chez les patients recevant la simvastatine à forte dose journalière (80 mg) et était exceptionnelle chez ceux recevant les statines aux doses standards¹⁴.

1⁺⁺

Le risque de myopathie augmente lorsque les statines sont associées au gemfibrozil (molécule non disponible en Tunisie) ou à l'acide nicotinique (niacine). Ces associations doivent alors être évitées¹⁸¹. Certaines statines, en particulier l'atorvastatine et la simvastatine sont métabolisées par le cytochrome P450 3A4. L'utilisation concomitante d'autres inhibiteurs puissants de celui-ci (par exemple, des agents antifongiques « azolés » et des inhibiteurs de la protéase des virus immunosuppresseurs humains) peut augmenter les taux plasmatiques de ces statines et donc augmenter le risque d'effets indésirables, tels que la myopathie et la rhabdomyolyse. Le risque de myopathie est également augmenté lorsque de fortes doses de simvastatine sont associées à des inhibiteurs moins puissants du cytochrome P450, notamment l'amiodarone, le vérapamil et le diltiazem. La consommation de jus de pamplemousse, même en quantités modérées, peut considérablement augmenter le taux plasmatique de la simvastatine, augmentant ainsi le risque de myopathie. Les patients sous atorvastatine doivent également éviter de boire de grandes quantités de jus de pamplemousse. Ce problème ne concerne pas la pravastatine et la rosuvastatine (qui ne sont pas essentiellement métabolisées par le cytochrome P450), ni la fluvastatine qui est métabolisée par une enzyme autre que le cytochrome P450¹⁸².

4

Les statines doivent être évitées chez :

- les patients présentant une insuffisance hépatique ou une anomalie persistante de la fonction hépatique (à l'exception de la stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) ou le traitement par statines est requis) ;
- les femmes enceintes ou susceptibles de l'être et celles qui allaitent (cf. section 10.7.3)¹⁸¹.

Une méta-analyse de cinq essais cliniques incluant 39 612 patients a rapporté uniquement 126 premiers cas d'AVC hémorragiques chez les patients recevant des statines¹⁴. Cependant, les données concernant le risque d'AVC hémorragique chez les personnes prenant des statines ne sont pas concluantes.

1⁺⁺

Concernant le risque de diabète, une méta-analyse a rapporté des nouveaux cas chez 3,8% des patients traités par statine, par rapport à 3,5% chez les patients sous placebo ce qui correspond à une augmentation significative du risque de 9% (17 sur 76 essais)¹⁸⁰. Une autre méta-analyse a révélé une augmentation relative plus importante de ce risque de 18% dans deux études¹⁷⁴. Les preuves de l'effet du traitement par les statines sur le développement des complications micro-vasculaires liées au diabète sont insuffisantes.

1⁺
1⁺⁺

Les statines n'ont pas d'effet ni sur la mortalité non cardiovasculaire (RR 0,97, IC 95% 0,92 à 1,03) ni sur le risque de survenue de cancer (RR 0,99, IC 99% 0,91 à 1,09)¹⁴.

1⁺⁺
4

- ✓ La simvastatine à 80 mg ne doit pas être proposée en prévention primaire ou secondaire des MCV en raison du risque de myopathie. Toutefois, les patients déjà traités peuvent continuer le traitement s'ils sont stables depuis au moins un an.
- ✓ Chez les patients traités par des médicaments qui interagissent avec le cytochrome P450 (métabolisme, inhibition ou induction), l'utilisation concomitante d'atorvastatine ou de simvastatine doit être évitée. Dans de tel cas, seuls la pravastatine et la rosuvastatine sont autorisés.
- ✓ Les statines ne doivent pas être prescrites chez :
 - les patients présentant une insuffisance hépatique ou une anomalie persistante de la fonction hépatique ;
 - toutes les femmes enceintes ou susceptibles de l'être, ou allaitantes.

10.6.7 Intolérance signalée au traitement par statines

Les preuves provenant d'un petit nombre d'études suggèrent que la grande majorité des patients (70 à 90%) ayant une intolérance antérieure aux statines peuvent essayer d'autres statines.

L'analyse rétrospective d'une étude observationnelle a montré que les statines ont été interrompues, au moins temporairement chez 57 292 patients sur 107 835. Les évènements liés aux statines ont été documentés chez 18 778 patients dont 11 124 ont arrêté les statines au moins temporairement. Au cours des 12 mois suivants l'arrêt, 59,1% des patients ont repris une statine. La plupart des patients ayant présenté une intolérance (92,2%) prenaient encore une statine 12 mois après l'évènement lié à la statine. Parmi les 2 721 patients ayant repris la même statine responsable de l'évènement indésirable, 1 295 (47,6%) étaient sous la même statine 12 mois plus tard, dont 996 (36,6%) sous la même dose ou une dose plus élevée¹⁸³.

2+

Une autre étude observationnelle ayant inclus 1605 patients présentant une intolérance auto-déclarée aux statines a révélé que 72,5% des participants ayant signalé une intolérance à au moins deux statines différentes étaient en mesure de suivre un traitement à long terme avec des statines. La rosuvastatine a été utilisée par un plus grand nombre de patients (43%) capables de suivre un traitement prolongé par statine que tout autre médicament. Une posologie intermittente Un traitement intermittent par statine a été utilisée chez 149 patients (9,3%). Ceux-ci ont présenté une réduction du LDL-c significativement plus faible que le groupe recevant une dose quotidienne ($21,3 \pm 4,0\%$ vs $27,7 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$)¹⁸⁴.

2+

Un inconfort musculaire mineur est commun chez les personnes traitées par des statines, bien que son incidence varie et l'incidence d'une véritable myalgie liée aux statines est contestée^{185,186}.

La sécurité et l'efficacité des statines ont été étudiées dans une méta-analyse de 13 essais cliniques. Le traitement par statines peut entraîner des affections musculaires symptomatiques de type douleurs et faiblesses chez seulement 50 à 100 patients sur 10 000 traités pendant 5 ans (0,5 à 1,0% risque absolu) indiquant qu'en double aveugle les preuves quant à l'augmentation de symptômes musculaires dus au traitement par statines sont insuffisantes¹⁸⁷.

- R** | **Chez les patients qui déclarent avoir une intolérance aux statines, il est suggéré de reprendre la même dose de la même statine s'ils le souhaitent, sauf s'ils présentent une élévation significative de la créatine kinase.**
- R** | **Si l'intolérance déclarée à la statine prescrite persiste, il est recommandé de prescrire une autre statine.**
- ✓ | A l'initiation du traitement par statines, les patients doivent être informés de la nécessité de rapporter immédiatement toute douleur musculaire inexpliquée ou autre évènement indésirable surtout s'ils sont associés à une fièvre ou à un malaise.

10.6.8 Les bénéfices et les effets indésirables des statines

Le traitement par statines réduit le risque d'évènements vasculaires majeurs d'environ 25% pour chaque année de traitement (après la première année) pour chaque mmol/L de LDL-c réduit (cf. Tableau XI). Etant donné que certaines statines puissantes (cf. Tableau IX) pourraient réduire le LDL-c de 2 mmol/L ou plus, un tel traitement pourrait réduire environ de moitié le risque d'IDM et d'AVC chez les patients éligibles. Seulement cinq nouveaux cas de myopathie pour 10 000 patients traités pendant cinq ans par statines sont rapportés, avec une guérison complète à l'arrêt du traitement.

Le nombre nécessaire pour traiter (NNT, *number needed to treat*) est beaucoup moins important que le nombre nécessaire pour nuire (NNH, *number needed to harm*) (cf. Tableau XII). A titre d'exemple, traiter 2000 personnes avec des statines pendant cinq ans préviendrait 200 évènements vasculaires majeurs en prévention secondaire et 100 évènements en prévention primaire chez les patients à haut risque tout en causant un nouveau cas de myopathie, un ou deux AVC hémorragiques et 10-20 nouveaux cas de diabète¹⁸⁷.

Tableau XII : Nombre nécessaire pour traiter et nombre nécessaire pour nuire associés aux résultats de traitement quotidien par statines de forte intensité pendant 5 ans.

	Prévention primaire		Prévention secondaire	
	NNH	NNT	NNH	NNT
Evènements vasculaires majeurs		20		10
Nouveaux cas de diabète	100-200		100-200	
AVC hémorragiques	1 000 – 2 000		1 000 – 2 000	
Myopathies	2 000		2 000	

Données: Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059):2532-61.

10.6.9 Coût-efficacité comparative des statines en Tunisie

Ce chapitre vise à comparer le coût-efficacité des statines en confrontant leur coût (défini selon le prix remboursé par la CNAM en septembre 2019) à leur efficacité biologique exprimée en termes de réduction du LDL-c. Le but étant de déterminer quelles sont les molécules les moins coûteuses au regard de la baisse attendue du LDL-c.

Paramètres et hypothèses de l'analyse coût-efficacité

- *Horizon temporel* : l'analyse est conduite sur une année de traitement.
- *Données d'efficacité biologique* : la revue systématique Law et al.¹⁶⁵ a été utilisée comme source des données d'efficacité. Elle a concerné des populations de patients hypercholestérolémiques en prévention primaire et secondaire. Il a été également supposé que le patient, ayant atteint l'objectif thérapeutique, maintenait le même traitement avec le même dosage sur le long terme.

Tableau XIII: Baisse moyenne en LDL-c (%) sur un an [IC 95%]

	Dose journalière (mg)				
	5	10	20	40	80
Atorvastatine	31 % [27-36]	37 % [34-41]	43 % [40-47]	49 % [44-54]	55 % [48-62]
Fluvastatine	10% [4-16]	15% [11-19]	21% [19-34]	27% [25-29]	33% [30-37]
Pravastatine	15% [11-19]	20% [17-21]	24% [23-26]	29% [27-30]	33% [30-36]
Rosuvastatine	38% [36-40]	43% [41-45]	48% [46-51]	53% [50-56]	58% [55-62]
Simvastatine	23% [19-25]	27% [25-29]	32% [30-34]	37% [35-40]	42% [38-46]

- *Coûts* : dans la présente évaluation, nous avons considéré uniquement le coût des médicaments selon la perspective de la CNAM. Les autres coûts directs (autres que le coût du traitement médicamenteux) et les coûts indirects ont été considérés équivalents au sein de cette même classe thérapeutique. Les calculs sont fondés sur le prix du générique le moins cher (prix remboursé par la CNAM) en septembre 2019 (cf. Tableau XIV).

- *Hypothèses et limites* : l'analyse repose sur les hypothèses suivantes :

Les résultats obtenus sur les populations étudiées dans la méta-analyse¹⁶⁵ sont applicables à la population tunisienne et l'efficacité des statines après un an de traitement est identique à l'efficacité démontrée après quelques semaines de traitement. Cette hypothèse est forte car elle ne tient pas compte de l'observance du traitement en vie réelle dans les pathologies chroniques. Par ailleurs, les taux de réduction de LDL-c utilisés issus d'ECR réalisés dans des conditions très strictes reflètent une efficacité théorique dont on ne peut garantir la transférabilité en vie réelle. L'autre limite à retenir est que la baisse de LDL-c à atteindre a été liée uniquement à l'efficacité des statines mais n'a pas pris en compte l'effet des autres stratégies thérapeutiques telles que les mesures hygiéno-diététiques. Par conséquent, il faut interpréter les résultats comme indiquant les molécules à privilégier quand un traitement médicamenteux est jugé indispensable par le prescripteur.

Résultats

Tableau XIV : Résumé des données d'efficacité biologique et des prix par molécule et par dosage (données CNAM-septembre 2019).

Les molécules et les dosages non commercialisés en Tunisie sont exclus. Les statines sont classées par ordre croissant de leur efficacité biologique.

Médicament	Prix unitaire (générique le moins cher) (TND)	Réduction moyenne de LDL-c (%)	IC 95%*	Coût annuel (TND)
Pravastatine 20	1,163	24	23-26	424,495
Fluvastatine 40	0,803	27	25-29	293,095
Simvastatine 10	0,499	27	25-29	182,135
Simvastatine 20	0,470	32	30-34	171,550
Fluvastatine 80	1,507	33	30-37	550,055
Simvastatine 40	0,634	37	35-40	231,410
Atorvastatine 10	0,505	37	34-41	184,325
Rosuvastatine 5	0,499	38	36-40	182,135
Atorvastatine 20	0,661	43	40-47	241,265
Rosuvastatine 10	0,626	43	41-45	228,490
Rosuvastatine 20	0,924	48	46-51	337,260
Atorvastatine 40	0,924	49	44-54	337,260
Atorvastatine 80	1,248	55	48-68	455,520

*HAS-juillet 2010

Les figure 6 et 7 suivantes, associées au tableau, illustrent la relation entre les coûts de chaque statine et son efficacité en terme de réduction de LDL-c.

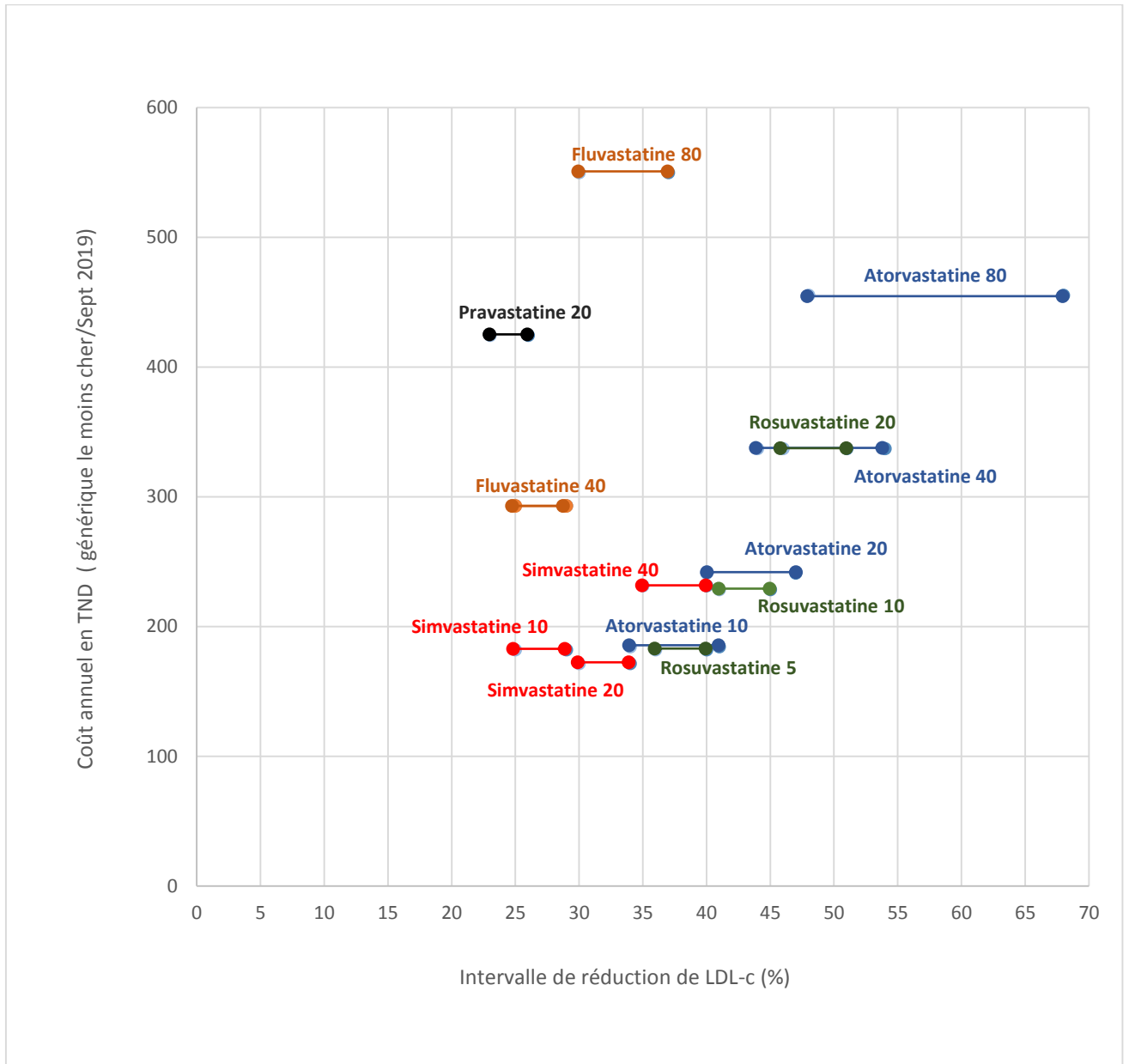


Figure 6. Coût-efficacité comparative des statines (en TND par % de LDL-c réduit)

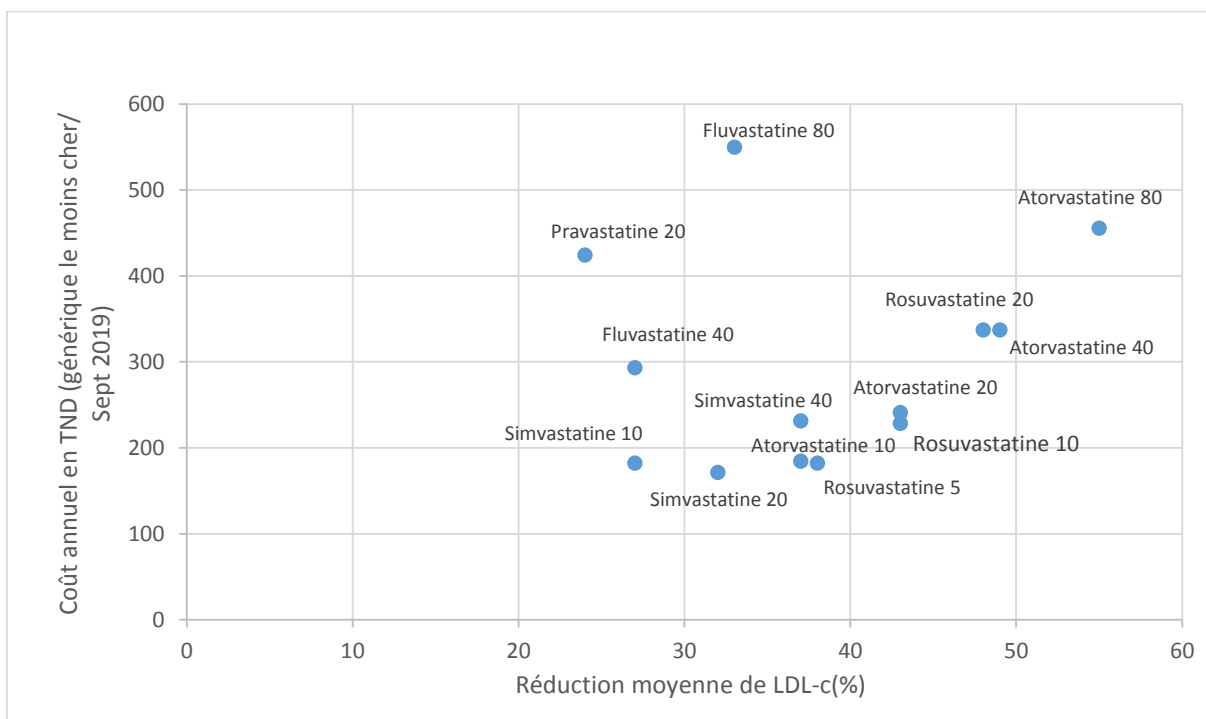


Figure 7 : Coût-efficacité comparative des statines (TND/réduction moyenne de LDL-c)

Le graphique permet de comparer les statines entre elles en termes de coût efficacité. Certaines molécules sont **dominées**, ce qui signifie qu'il existe une autre statine qui offre une efficacité similaire à un coût plus bas ou une efficacité supérieure pour un coût inférieur ou égal.

L'analyse des résultats montre que :

- L'atorvastatine et la rosuvastatine sont les molécules les plus efficaces en termes de réduction du LDL-c. Elles permettent d'obtenir d'importantes baisses de LDL-c dès les plus faibles dosages.
- Seule l'atorvastatine à 80 permet d'atteindre une baisse moyenne de LDL-c supérieure à 50%.
- Certaines molécules se voient dominées par d'autres qui offrent la même efficacité mais à moindre coût:

- la pravastatine 20 est dominée par toutes les autres molécules ;
- la fluvastatine 40 est dominée par la simvastatine 10 ;
- la fluvastatine 80 est dominée par la simvastatine 40 ;
- la simvastatine 40 à son tour est dominée par l'atorvastatine 10 et la rosuvastatine 5 ;
- En termes de coût-efficacité, les différents dosages de l'atorvastatine et de la rosuvastatine sont très proches (respectivement l'atorvastatine à 10 et la rosuvastatine à 5, l'atorvastatine à 20 et la rosuvastatine à 10 ainsi que la rosuvastatine à 20 et l'atorvastatine à 40).

La statine et le dosage sont définis par le prescripteur et doivent être adaptés au profil du patient, chez lequel un traitement médicamenteux a été jugé nécessaire, sur la base de son niveau de RCV, sa valeur initiale de LDL-c en considérant le rapport coût efficacité.

La classification des statines les plus efficaces n'est valable qu'à la date de cette analyse (septembre 2019). Toute modification du prix du générique le moins cher d'une molécule par rapport aux autres entraîne une modification du rapport coût/efficacité. Une mise à jour périodique de ce document est prévue au regard des nouvelles informations disponibles. Cependant, le principe demeure valable, lors de la prescription, privilégier la statine la plus efficace.

Bien évidemment, les résultats de cette analyse se fondent sur une moyenne d'efficacité biologique issue de la méta-analyse de Law et al. En pratique quotidienne, des réponses individuelles aux traitements peuvent être observées et peuvent être différentes des résultats des essais cliniques. Toutefois, les IC de la méta-analyse ne suggèrent pas une grande variabilité interindividuelle.

En termes comparatifs, la prise en compte de la différence en termes d'efficacité biologique entre les statines conduit à recommander pour un patient en initiation de traitement la statine la plus efficace en fonction de la baisse de LDL-c recherchée lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire par le prescripteur, en tenant compte du niveau RCV initial du patient. Certaines statines sont à prioriser au regard de leur efficacité mais la décision de prescription tiendra compte des spécificités individuelles de chaque patient.

10.7 CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

10.7.1 Diabète

Les sujets diabétiques sont à haut risque de survenue de maladies coronariennes comparés aux non diabétiques. Une méta analyse de 102 études incluant environ 700 000 sujets diabétiques a démontré que le diabète multiplie par deux le risque de survenue de maladies vasculaires, indépendamment des autres facteurs de risque conventionnels²¹.

Un traitement par statines chez les diabétiques semble être associé à une réduction significative du risque de survenue d'évènements vasculaires incluant l'infarctus du myocarde (IDM) fatal ou non fatal et la mortalité toutes causes confondues¹⁸⁸.

Les données de 14 études incluant 18 686 patients diabétiques ont montré une réduction de 21% du premier évènement vasculaire pour toute baisse de 1 mmol/L de LDL-c, identique à celle observée chez les non diabétiques¹⁸⁹. Les évènements coronariens, les AVC et les procédures de revascularisation étaient également réduits au même degré que chez les non diabétiques soit de 22,21% et de 25 % respectivement. Parmi les diabétiques, une réduction de 42 évènements vasculaires majeurs pour 1000 patients traités par statine pour une baisse de 1 mmol/L de LDL-c a été rapportée. Le bénéfice absolu tel que préconisé était plus important chez les patients présentant

1⁺⁺1⁺

une pathologie vasculaire (réduction de 57 évènements vasculaires pour 1000 patients comparé à 36 évènements pour 1000 chez les patients sans pathologie vasculaire).

10.7.2 Hypercholestérolémie Familiale (HF)

Les patients ayant une HF confirmée cliniquement ou génétiquement doivent être traités par statines à fortes doses, indépendamment de leur RCV calculé. Leurs taux de CT et LDL-c dépassent habituellement 8 mmol/L et 4,9 mmol/L respectivement. Ce traitement est en général prescrit à partir de l'âge de 12 ans et pour les plus jeunes quand le RCV est élevé du fait d'une hypercholestérolémie majeure sous surveillance spécialisée^{190,191}.

Lorsque l'objectif thérapeutique n'est pas atteint sous statine seule, le NICE recommande l'association de l'ézétimibe (produit non commercialisé en Tunisie) à la dose maximale tolérée de statine ou son administration en monothérapie en cas de contre-indications aux statines^{192,193}

Les résultats de l'essai clinique IMPROVE-IT ont montré que l'association ézétimibe-statine est plus efficace cliniquement que statine seule comme l'atteste la baisse du LDL-c et la réduction des évènements CV¹⁶³. Néanmoins, l'étude a été menée chez des patients sans HF ayant présenté un syndrome coronarien aigu et un LDL-c plus bas (cf. section 10.8.2).

R | Il est recommandé de prescrire une statine aux patients ayant une hypercholestérolémie familiale indépendamment du risque cardiovasculaire calculé.

10.7.3 Grossesse

Les statines doivent être évitées chez les femmes enceintes, celles qui désirent de l'être ou celles qui allaitent (cf. section 10.6.6). Une contraception adéquate est préconisée durant le traitement et un mois après son arrêt puisque des anomalies congénitales ont été rapportées et la diminution de la synthèse de cholestérol peut altérer le développement fœtal¹⁸¹.

10.7.4 Personnes âgées

Aucune étude portant sur traitant l'initiation d'un traitement par des statines n'a inclus des personnes très âgées (plus de 85 ans).

Une méta-analyse de 8 études incluant 24 674 personnes âgées de 65 ans et plus (moyenne de 73 ans) sans maladie cardiovasculaire, a conclu que les statines réduisaient l'incidence d'IDM (RR 0,61 ; IC 95% [0,43 à 0,85]) et des AVC (RR 0,76 ; IC 95% [0,63 à 0,93]) mais sans prolongation significative de la survie¹⁹⁴. De même, l'analyse de données individuelles de patients des principales études sur les statines a confirmé la réduction du premier évènement cardiovasculaire majeur de 22% dans la population âgée de 66 à 75 ans et de 16% chez les plus de 75 ans pour une réduction de 1 mmol/L de LDL-c¹⁴.

Il existe peu de données probantes fiables sur les effets cliniques de l'arrêt des statines chez les personnes âgées. Il a été démontré dans un ECR que l'arrêt des statines chez des sujets âgés en moyenne de 74,1 ans, présentant des pathologies à un stade avancé et une espérance de vie réduite, était bénéfique et peut être associé à une amélioration de la qualité de vie¹⁹⁵. La différence entre la proportion des sujets décédés à 60 jours dans le groupe ayant arrêté les statines versus ceux n'ayant pas arrêté n'était pas statistiquement significative (23,8% versus 20,3% ; IC 90% [3,5% - 10,5%]). La qualité de vie était meilleure dans le groupe ayant arrêté les statines (score moyen dV McGill 7,11 versus 6,85 ; p=0,04). Quelques sujets ont présenté des événements CV (13 dans le groupe ayant arrêté les statines versus 11 dans le groupe n'ayant pas arrêté les statines).

1+

Chez les sujets âgés, la décision de prescrire un traitement par statines devrait être basée sur l'estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans, l'espérance de vie et de la qualité de vie. L'âge seul ne constitue pas une contre-indication au traitement médicamenteux¹⁹⁶.

1++

10.7.5 Genre

La rareté relative de la participation des femmes dans les études sur les statines et les résultats non significatifs des effets sur les événements cardiovasculaires dans certaines séries, a suscité des préoccupations que les statines ne seraient pas bénéfiques en prévention primaire chez la femme ou seraient moins bénéfiques que chez l'homme¹⁹⁷. Une méta-analyse incluant 174 000 participants dans 27 grands essais cliniques sur les statines confirme cette conclusion¹⁷⁴. Dans ces études ayant comparé soit les statines versus placebo ou versus traitement standard, soit un traitement par statines à forte intensité à un traitement à intensité modérée, 27% des participants étaient des femmes (d'âge moyen 65 ans). Les effets sur les lipides étaient similaires chez les hommes et les femmes. Une réduction moyenne de 1,1 mmol/L de LDL-c était retrouvée avec les statines comparées au placebo ou au traitement standard et une réduction de 0,5 mmol/L de LDL-c avec les statines à forte intensité comparées à celles à intensité modérée chez les deux genres. Les réductions du risque des premiers événements cardiovasculaires majeurs étaient similaires chez les femmes (RR 0,84 ; IC 99% [0,78 à 0,91]) et chez les hommes (RR 0,78 ; IC 99% [0,75 à 0,81]) pour une baisse de 1 mmol/L de LDL-c (p=0,33). Les réductions du risque des premiers événements cardiovasculaires majeurs étaient similaires chez les femmes (RR 0,84 ; IC 99% [0,78 à 0,91]) et chez les hommes (RR 0,78 ; IC 99% [0,75 à 0,81]) pour une baisse de 1 mmol/L de LDL-c (p=0,33). Des résultats comparables ont été retrouvés pour les événements coronariens majeurs et les AVC, cependant il n'y avait aucune modification dans la fréquence de survenue de cancer et de mortalité non-cardiovasculaire quel que soit le genre. Par conséquent, il n'existe aucune différence d'efficacité entre les femmes et les hommes.

1++
1+

- ✓ La décision d'initier un traitement par statines devrait être basée sur une estimation du RCV uniquement et non sur le genre.

10.7.6 Maladie rénale chronique

Les individus avec une maladie rénale chronique (MRC) sont à haut risque cardiovasculaire comparés à ceux avec un débit de filtration glomérulaire normal¹⁹⁸. Une méta-analyse de 38 études (n = 37 274 patients) a repris l'utilisation des statines chez des patients avec une MRC et sans MCV (incluant ceux ayant une insuffisance rénale, ceux avec une fonction rénale normale associée à une atteinte structurelle du rein et ceux avec une protéinurie persistante)¹⁹⁹. Les patients dialysés et les patients transplantés ont été exclus. Le traitement par statines a été comparé au placebo ou à l'absence de traitement. La majeure partie des résultats sont tirés des analyses post hoc des études les plus larges avec une durée médiane d'une année. Les principaux résultats sont récapitulés dans le tableau XV et montrent une réduction de la mortalité globale et des accidents cardiovasculaires majeurs. Il existait un bénéfice cardiovasculaire net quand les études se sont limitées à étudier les individus sans risque cardiovasculaire initial. La méta-analyse n'a rapporté aucune augmentation de la créatine kinase, ni de la survenue de rhabdomyolyse, ni d'augmentation des transaminases, ni d'augmentation de l'incidence de cancer, ni d'arrêt des statines suite à des effets indésirables. Cependant, dans les études incluses dans cette méta-analyse, il est à noter que les effets indésirables n'ont pas systématiquement été rapportés.

Tableau XV: Réduction du risque d'évènements CV chez les patients ayant une MRC et traités par statines (non ajusté au LDL-c)

	Taux d'évènements groupe contrôle (%)	Taux d'évènements groupe statines (%)	Réduction du Risque Absolu (%)	Risque Relatif [IC 95 %]	Valeur « p »
Mortalité globale	2,5	2,0	0,5	0,79 [0,69 à 0,91]	< 0,001
Évènements CV majeurs	2,0	1,4	0,6	0,72 [0,66 à 0,79]	< 0,00001
Mortalité CV	1,5	1,2	0,3	0,77 [0,69 à 0,87]	< 0,001
AVC	1,7	0,97	0,73	0,63 [0,35 à 1,12]	NS
IDM (fatal et non-fatal)	3,09	1,67	1,42	0,55 [0,42 à 0,72]	< 0,0001

Une méta-analyse incluant 28 essais cliniques (n = 183,419) a étudié l'effet des statines selon la fonction rénale et a conclu qu'elles ont un bénéfice cardiovasculaire chez les patients avec MRC non dialysés ; bien que ce bénéfice diminue quand le débit de filtration glomérulaire baisse. Pour une réduction de 1 mmol/L de LDL-c, on retrouve une réduction de 22% d'évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 60 ml/min/1,73 m², de 19% chez ceux avec un DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² et de 15% chez ceux avec un DFG < 45 ml/min/1,73 m². Il n'y avait pas de données probantes sur l'impact des statines sur les évènements CV chez les patients dialysés (RR 0,94 ; IC 95 % [0,79 à 1,11])²⁰⁰.

Une autre méta-analyse de 18 essais (dont 5 essais chez des patients avec MRC et 13 comprenant des sous-groupes de patients avec MRC) a étudié l'effet du traitement par statines en monothérapie et l'effet de l'association avec l'ezetimibe²⁰². Le traitement hypolipémiant a montré une réduction du risque de mortalité de cause cardiaque (RR 0,82 ; IC 95 % [0,74 à 0,91]), d'accidents cardiovasculaires nécessitant une revascularisation (RR 0,78 ; IC 95 % [0,71 à 0,86]) et d'infarctus du myocarde (RR 0,74 ; IC 95 % [0,67 à 0,81]) mais n'ont pas amélioré la MRC.

Les patients avec MRC stade 3 et plus, ou ayant un taux d'albuminurie supérieur au seuil normal (30 mg/g), sont à haut risque cardiovasculaire comparés aux individus sans ces facteurs et doivent être traités par statines pour réduire le RCV.

R | Un traitement par statines est recommandé chez les patients avec maladie rénale chronique stade 3 et plus et non dialysés.

10.7.7 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle fera l'objet d'un guide de pratique clinique de l'INEAS qui est actuellement en cours d'élaboration.

10.8 AUTRES AGENTS HYPOLIPÉMIANTS

Des méta-analyses d'essais cliniques portant sur des hypolipémiants autres que les statines ont démontré un bénéfice cardiovasculaire. Par exemple, une méta-analyse de neuf ECR menée avant l'arrivée des statines a montré une réduction d'environ 20 % des événements coronariens dans les populations en prévention primaire et secondaire²⁰².

10.8.1 Séquestrants des acides biliaires

La vésicule biliaire libère des acides biliaires dans le tractus gastro-intestinal afin de faciliter la digestion. Environ 95% de ces acides biliaires sont réabsorbés dans l'iléon terminal, puis réacheminés au foie par la circulation entérohépatique. Lorsque les chélateurs des acides biliaires (telle que la cholestyramine) inhibent leur absorption, le foie consomme davantage de cholestérol afin de synthétiser plus d'acides biliaires. Il en résulte une régulation (à la hausse) de l'expression des récepteurs des LDL à la surface des hépatocytes et le retrait du cholestérol de la circulation. Les séquestrants d'acide biliaire baissent le cholestérol sérique total et LDL-c et entraînent une légère élévation, généralement transitoire, des taux de triglycérides^{203,204}.

Les données des essais cliniques des années 1980 ont prouvé l'intérêt de ces médicaments en monothérapie dans la prévention primaire des MCV, mais leurs effets indésirables (irritation gastro-intestinale, constipation) les rendent souvent inacceptables pour la plupart des patients²⁰⁵. Néanmoins, ils peuvent être envisagés pour le traitement de l'hypercholestérolémie marquée chez les personnes à risque élevé (par exemple l'HF) où les statines sont contre-indiquées. Ils peuvent également être associés aux statines à leur dose maximale tolérée pour améliorer la réduction du cholestérol chez ces individus. En effet, doubler la dose d'une statine entraîne une réduction

supplémentaire de 6% du LDL-c, alors que l'association à un séquestrant des acides biliaires entraîne une réduction supplémentaire de 12 à 16%^{206,207}.

10.8.2 Ezétimibe (non commercialisé en Tunisie)

L'ézétimibe réduit l'absorption entérale du cholestérol en inhibant la protéine Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1). Il a peu d'effets indésirables significatifs²⁰⁸. En monothérapie, son pouvoir d'abaisser le cholestérol est modeste (une réduction de 15 à 20% du CT lorsqu'il est prescrit en une dose unique de 10 mg)^{209,210}. Le traitement combiné ézétimibe-statine à dose modérée permet une réduction du cholestérol équivalente à celle obtenue avec une statine à dose maximale en monothérapie.

L'étude IMPROVE-IT a étudié l'effet du traitement combiné ézétimibe à 10 mg/jour – simvastatine 40 mg/jour chez 18 144 patients ayant un syndrome coronarien aigu (SCA) et un taux de LDL-c entre 1,3 et 2,6 mmol/L sous traitement hypolipémiant, ou entre 1,3 et 3,2 mmol/L spontanément¹⁶³. A six ans de suivi, le traitement combiné a entraîné une baisse significative du critère primaire composite (décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, angor instable nécessitant une réhospitalisation, revascularisation coronaire ou AVC non fatal) (OR 0,94 ; IC 95% [0,89 à 0,99] ; p=0,016) sans effet indésirable noté.

1⁺⁺

L'étude SHARP incluant 9 270 patients atteints de néphropathie chronique (créatininémie sérique >150 µmol/L chez l'homme ou >130 µmol/L chez la femme, 33% dialysés), sans aucun antécédent d'IDM ou de revascularisation coronaire, randomisés à un traitement combiné ézétimibe à 10 mg/jour-simvastatine à 20 mg/jour ou un placebo, a montré une réduction de 17% (RR 0,83 ; IC 95% [0,74 à 0,94]) des événements cardiovasculaires majeurs sur une période de 4,9 ans²¹¹.

1⁺⁺

L'utilisation de l'ézétimibe chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale est traitée dans la section 10.7.2.

10.8.3 Fibrates

Les fibrates sont principalement utilisés pour réduire les triglycérides. Leurs effets sur la réduction du LDL cholestérol sont généralement de l'ordre de 10% voire moins chez les personnes atteintes d'hypercholestérolémie primaire. La majorité des essais sur le traitement par les fibrates ont précédé l'avènement des statines.

Les fibrates augmentent généralement le HDL cholestérol de 5 à 15% et réduisent la triglycéridémie de 25 à 50%^{212,213}. Ces réductions étant plus importantes chez les personnes atteintes d'hypertriglycéridémie majeure²¹⁴.

1⁺⁺1⁺

L'essai FIELD, le plus large portant sur l'évaluation vasculaire des fibrates, mené chez des diabétiques avec un rapport CT/ HDL-c de 4,0 ou plus et/ou triglycérides plasmatiques de 1,0 à 5,0 mmol/L), n'a pas montré de bénéfice en termes de diminution des événements coronariens²¹⁵. Le traitement au fénofibrate a réduit le risque de progression de l'albuminurie (p=0,002) et de rétinopathie nécessitant un traitement au laser (p=0,0003). Le risque de pancréatite et d'embolie pulmonaire a augmenté dans le groupe traité activement (p=0,031 et 0,022, respectivement).

1+

L'absence d'effets sur l'incidence des AVC a été démontrée dans une méta-analyse qui a étudié ce critère d'évaluation incluant 10 essais sur les fibrates comparativement au placebo²¹⁶.

1++

Il est admis que les fibrates augmentent de façon réversible la créatinine sérique. Dans une méta-analyse de huit études sur les fibrates menées auprès de 16 869 patients atteints d'insuffisance rénale chronique, les fibrates ont réduit le CT de 0,32 mmol/L et la progression de l'albuminurie de 14% comparativement au placebo²¹⁷. Bien que le traitement par fibrates ait augmenté la créatinine sérique d'environ 30 µmol/L en moyenne, il n'y a eu aucun changement dans la progression vers l'insuffisance rénale terminale (RR 0,85 ; IC 95 % [0,49 à 1,49]). Dans le sous-groupe ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59,9 mL/min/1,73 m², le traitement par fibrates a réduit de 30% les accidents cardiovasculaires et de 40% la mortalité due à des maladies cardiovasculaires, sans réduire pour autant le nombre de décès toutes causes confondues.

1+

Si le taux des triglycérides à jeun reste très élevé (≥ 500 mg/dL soit $\geq 5,7$ mmol/L) et surtout ≥ 1000 mg/dL (11,3 mmol/L) malgré un régime adéquat, il serait judicieux de prescrire un fibrate pour prévenir la pancréatite aiguë²¹⁸.

R | **Les fibrates ne sont pas systématiquement recommandés dans la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.**

- ✓ | Si les triglycérides sont très élevés ≥ 500 mg/dL ($\geq 5,7$ mmol/L) et surtout ≥ 1000 mg/dL (11,3 mmol/L), il serait judicieux de prescrire un fibrate pour prévenir la pancréatite aiguë. Si l'objectif de LDL-c est atteint, mais le non-HDL-c reste élevé, adapter la dose de statine ou ajouter un fibrate.

10.8.4 Acide nicotinique (non commercialisé en Tunisie)

L'acide nicotinique ou niacine entraîne une augmentation de 15 à 35% du HDL-c en même temps qu'une diminution de 20 à 30% du LDL-c et 35 à 50% des triglycérides^{219,220}.

1+
4

Malgré une première étude (Coronary Drug Project²²¹) qui a montré une réduction des événements cardiovasculaires sans réduction de la mortalité globale chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde et mis sous acide nicotinique, deux grands essais contrôlés (AIM-HIGH²²² et HPS2-THRIVE²²³) n'ont pas réussi à démontrer un tel bénéfice. Ils ont en outre montré une augmentation des troubles gastro-intestinaux, d'hémorragies, d'infections, de diabète et de ses complications en plus des classiques bouffées de chaleur qui limitent l'adhésion au traitement.

1+

10.8.5 Inhibiteurs de PCSK9 (pas d'AMM en Tunisie)

La proprotéine convertase subtilisine / kexine de type 9 (PCSK9) est un important régulateur de l'homéostasie du cholestérol. La PCSK9 se lie aux récepteurs des LDL-c et facilite leur dégradation induisant ainsi une augmentation du taux sérique du LDL-c. L'inhibition de la PCSK9 avec des anticorps monoclonaux diminue la dégradation des récepteurs des LDL induisant une réduction du taux de cholestérol. L'alirocumab et l'évolocumab sont les deux inhibiteurs de la PCSK9 qui ont fait l'objet de la plupart des recherches jusqu'à présent.

Une autre méta-analyse de 17 ECR a montré que les inhibiteurs de la PCSK9 réduiraient l'incidence de la mortalité toutes causes confondues (OR 0,43 ; IC 95% [0,22 à 0,82], $p = 0,01$), mais seraient associés à une incidence accrue d'évènements indésirables neurocognitifs (OR 2,34 ; IC 95% [1,11 à 4,93]) par rapport au placebo, bien que ceux-ci aient été limités à deux études²²⁴.

1⁺⁺

FOURIER, le premier grand essai pour évaluer les résultats cardiovasculaires à long terme de l'évolocumab, a montré une réduction du risque du critère principal composite (décès cardiovasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable, ou revascularisation coronaire) par rapport au placebo (1 344 patients (9,8%) contre 1 563 patients (11,3%); HR 0,85 ; IC 95% [0,79 à 0,92], $p < 0,001$) ainsi que du critère secondaire composite (décès cardiovasculaire, IDM ou AVC) (HR 0,80 ; IC 95% [0,73 à 0,88], $p < 0,001$). Après 2,2 ans de traitement, il n'y avait aucun impact sur la mortalité cardiovasculaire ni sur la mortalité totale. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes d'études en ce qui concerne les effets indésirables (y compris le diabète d'apparition récente et les évènements neurocognitifs), à l'exception des réactions au site d'injection, qui étaient plus fréquentes avec l'évolocumab (2,1% contre 1,6%)²²⁵.

1⁺⁺

Dans une méta-analyse de 25 essais, aucune différence dans les évènements indésirables ou les évènements indésirables graves entre évolocumab ou alirocumab et un placebo n'a été rapportée²²⁶.

1⁺⁺

10.9 Dyslipidémie mixte

La dyslipidémie mixte associe une hypertriglycéridémie, un HDL-c bas et un LDL-c élevé avec des particules LDL petites et denses très athérogènes. Particulièrement fréquente chez le sujet obèse et diabétique de type 2, cette hyperlipidémie est associée à un risque élevé ou très élevé de maladies cardiovasculaires^{167,227}.

2⁺
4

Les statines ont fait preuve de leur efficacité sur la réduction du risque d'évènements vasculaires (infarctus du myocarde, AVC et revascularisation coronaire) chez les patients diabétiques présentant un LDL-c élevé^{228,229}. Plus le LDL-c est bas, plus le bénéfice cardiovasculaire est élevé²³⁰.

1⁺⁺
1⁺

Toutefois, l'incidence d'évènements cardiovasculaires, particulièrement chez les diabétiques de type 2, demeure élevée. Ce risque résiduel est en partie lié au fait que les statines ciblent principalement le LDL-c et n'ont qu'une action très faible sur l'hypertriglycéridémie et l'hypo-

HDLémie. Ainsi, un traitement complémentaire aux statines, ciblant les triglycérides et le HDL-c, doit être envisagé¹⁶⁶.

Le traitement combiné statine/fibrate a fait l'objet de certains essais thérapeutiques qui ont montré une amélioration significative de l'ensemble du profil lipidique. Ces essais ont mis en évidence une augmentation significative du HDL-c et une réduction significative des taux de triglycérides et de LDL-c chez les patients recevant une association statine-fibrate par rapport à ceux recevant une statine ou un fibrate en monothérapie^{231,232}.

1+

L'étude *ACCORD-Lipid* a analysé l'efficacité de l'association du fénofibrate à une statine sur la réduction des événements cardiovasculaires dans une population de diabétiques de type 2 (LDL-c 1,55 à 4,65 mmol/L, le HDL-c inférieur à 1,3 mmol/L et les triglycérides inférieurs à 8,5 mmol/L en l'absence de traitement hypolipémiant ou inférieurs à 4,5 mmol/L)²³⁴. Après un suivi moyen de 4,7 années, cette association thérapeutique n'a pas permis de réduire significativement le risque d'événements cardiovasculaires dans l'ensemble de la population étudiée. En revanche, dans le sous-groupe des patients qui présentaient des triglycérides dans le tertile supérieur (>2,3 mmol/L) et un HDL-c dans le tertile inférieur (<0,9 mmol/L), il a été observé une diminution de 31% du risque d'événements cardiovasculaires. Ce bénéfice cardiovasculaire du traitement par fibrates a été rapporté par d'autres études²³⁴.

1++

R | Les statines sont les médicaments de choix pour les diabétiques présentant une dyslipidémie mixte avec un LDL-c élevé.

- ✓ | La combinaison fibrate-statine peut être envisagée, chez les patients à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, si les triglycérides restent élevés et le HDL-c est bas.
- ✓ | Les modifications du style de vie, impliquant des habitudes alimentaires saines et une activité physique régulière, sont particulièrement importantes chez les patients présentant une dyslipidémie mixte.

Références

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2017 [cité 12 sept 2019]. (SIGN publication no. 149). Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk>
2. Organisation mondiale de santé (OMS). Statistique sanitaire mondiale 2015 [Internet]. Organisation mondiale de santé; 2015 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/FR_WHS2015.pdf
3. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 28 févr 2012;125(8):996- 1004.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers AA, Murray CJL. Comparative quantification of health risks : global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors [Internet]. World Health Organization; 2004 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42770>
5. Saidi O, Malouche D, O'Flaherty M, Ben Mansour N, A Skhiri H, Ben Romdhane H, et al. Assessment of cardiovascular risk in Tunisia: applying the Framingham risk score to national survey data. *BMJ Open*. 30 2016;6(11):e009195.
6. Saidi O, Ben Mansour N, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley JA, Ben Romdhane H. Analyzing recent coronary heart disease mortality trends in Tunisia between 1997 and 2009. *PloS One*. 2013;8(5):e63202.
7. Ben Romdhane H. Coronary Heart Diseases: the epidemic and its determinants. Vol Risk Factors Tunis Natl Public Health Inst. 2001;
8. Elasmî M, Feki M, Sanhaji H, Jemaa R, Taeib SH, Omar S, et al. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels dans la population du Grand Tunis. /data/revues/03987620/v57i2/S0398762009000297/ [Internet]. 30 avr 2009 [cité 12 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/211844>
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 11 sept 2004;364(9438):937- 52.
10. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *Eur Heart J*. 1 oct 2003;24(19):1719- 26.
11. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 8 oct 2016;388(10053):1659- 724.
12. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J Clin Res Ed*. 6 juin 1981;282(6279):1847- 51.
13. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J*. janv 2010;40(1):1- 9.

14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 13 nov 2010;376(9753):1670- 81.
15. Homepage | Globorisk [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.globorisk.org/>
16. Ueda P, Woodward M, Lu Y, Hajifathalian K, Al-Wotayan R, Aguilar-Salinas CA, et al. Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 mars 2017;5(3):196- 213.
17. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mai 2015;3(5):339- 55.
18. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 29 sept 2009;54(14):1209- 27.
19. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 11-23 2002;360(9346):1623–1630.
20. Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA.* 7 nov 2012;308(17):1795- 801.
21. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 1 août 2016;37(29):2315- 81.
22. Organization WH. Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care [Internet]. World Health Organization; 2016 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252661>
23. Romdhane HB, Tlili F, Skhiri A, Zaman S, Phillimore P. Health system challenges of NCDs in Tunisia. *Int J Public Health.* 1 janv 2015;60(1):39- 46.
24. Organization WH. Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques: rapport d'une consultation OMS/FAO d'experts. 2003;
25. Baillot A, Romain AJ, Boisvert-Vigneault K, Audet M, Baillargeon JP, Dionne IJ, et al. Effects of lifestyle interventions that include a physical activity component in class II and III obese individuals: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(4):e0119017.
26. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 4 oct 2011;155(7):434- 47.
27. Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Waltering A, Hemkens Lars G, Semlitsch T, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;Issue 9.

28. Dombrowski SU, Avenell A, Sniehoff FF. Behavioural interventions for obese adults with additional risk factors for morbidity: systematic review of effects on behaviour, weight and disease risk factors. *Obes Facts*. 2010;3(6):377- 96.
29. Santé O mondiale de la. Rapport sur la santé dans le monde 2013 : la recherche pour la couverture sanitaire universelle [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2013 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85764>
30. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 15 avr 2014;173(1):20- 8.
31. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ* [Internet]. 22 oct 2013 [cité 20 avr 2020];347. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806364/>
32. Haute Autorité de Santé. Obésité: prise en charge chirurgicale chez l'adulte. *Recomm Bonne Prat St-Denis Plaine HAS*. 2009;
33. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 juill 2011;(7):CD002137.
34. Chen Q, Cheng L-Q, Xiao T-H, Zhang Y-X, Zhu M, Zhang R, et al. Effects of omega-3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized, controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. juin 2011;25(3):259- 65.
35. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 2018;11:CD003177.
36. Food standard agency. Healthy diet : nutrition essentials : fish and shellfish [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060802132803/http://www.eatwell.gov.uk/healthydiet/nutritionessentials/fishandshellfish/>
37. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*. nov 2002;16(11):761- 70.
38. Jürgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004022.
39. Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003656.
40. Spiller GA, Spiller M. *Tout savoir sur les fibres*. Les Éditions le mieux-être; 2007. 326 p.
41. A. M G Potier de Courcy. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. In: EM-Consulte [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/11660/besoins-nutritionnels-et-apports-conseilles-pour-1>
42. Ministère de la santé, Insitut National de la Santé, Organisation Mondiale de La Santé (OMS). *La santé des tunisiens : résultat de l'enquête nationale « Tunisian Health Examination Survey-2016 »*

[Internet]. 2019 [cité 12 sept 2019]. 405 p. (Publication de l'Institut National de la Santé). Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/fr/toutes-les-actualites/912-rapport-de-l%E2%80%99enqu%C3%AAt-national-thes-2016>

43. Anderson JW, Hanna TJ, Peng X, Kryscio RJ. Whole grain foods and heart disease risk. *J Am Coll Nutr.* juin 2000;19(3 Suppl):291S-299S.
44. Law MR, Morris JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr.* août 1998;52(8):549- 56.
45. Shekelle PG, Morton SC, Jungvig LK, Udani J, Spar M, Tu W, et al. Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Gen Intern Med.* avr 2004;19(4):380- 9.
46. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 26 juill 2004;164(14):1552- 6.
47. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou D-E, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 janv 2013;(1):CD006612.
48. Zhou Y-H, Tang J-Y, Wu M-J, Lu J, Wei X, Qin Y-Y, et al. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2011;6(9):e25142.
49. Edwards K, Kwaw I, Matud J, Kurtz I. Effect of pistachio nuts on serum lipid levels in patients with moderate hypercholesterolemia. *J Am Coll Nutr.* juin 1999;18(3):229- 32.
50. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, Parker TL, Connelly PW, Qian W, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation.* 10 sept 2002;106(11):1327- 32.
51. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. « Mediterranean » dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 août 2013;(8):CD009825.
52. Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, Fitó M, Bulló M, Estruch R, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med.* 13 mai 2014;12(1):78.
53. Vestfold Heartcare Study Group. Influence on lifestyle measures and five-year coronary risk by a comprehensive lifestyle intervention programme in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* déc 2003;10(6):429- 37.
54. Dalgård C, Thurøe A, Haastrup B, Haghfelt T, Stender S. Saturated fat intake is reduced in patients with ischemic heart disease 1 year after comprehensive counseling but not after brief counseling. *J Am Diet Assoc.* déc 2001;101(12):1420- 9.
55. Masley S, Phillips S, Copeland JR. Group office visits change dietary habits of patients with coronary artery disease-the dietary intervention and evaluation trial (D.I.E.T.). *J Fam Pract.* mars 2001;50(3):235- 9.

56. Vale M, Jelinek M, Best J, Santamaria J. Coaching patients with coronary heart disease to achieve the target cholesterol: A method to bridge the gap between evidence-based medicine and the « real world » - Randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 1 avr 2002;55:245- 52.
57. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 7 juin 2008;371(9628):1927- 35.
58. Active SAS, Active S. A report on physical activity for health from the four home countries' Chief Medical Officers. Dep Health. 2011;
59. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126- 31.
60. Cisternas NS. ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription 10th. [cité 12 sept 2019]; Disponible sur: https://www.academia.edu/36843773/ACSM_Guidelines_for_Exercise_Testing_and_Prescription_10th
61. Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: standardized use of the terms « sedentary » and « sedentary behaviours ». *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. juin 2012;37(3):540- 2.
62. Altieri A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Occupational and leisure time physical activity and the risk of nonfatal acute myocardial infarction in Italy. *Ann Epidemiol*. août 2004;14(7):461- 6.
63. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J*. déc 2004;25(24):2204- 11.
64. Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Ross GW, et al. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 6 juill 1999;100(1):9- 13.
65. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J*. déc 2004;25(24):2212- 9.
66. Lee I-M, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 4 mars 2003;107(8):1110- 6.
67. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS. Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation*. 29 août 2000;102(9):981- 6.
68. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 5 sept 2002;347(10):716- 25.
69. Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 29 août 2000;102(9):975- 80.
70. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA*. 23 oct 2002;288(16):1994- 2000.

71. Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Iliodromiti S, Fan Y, Ntuki UE, et al. The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence from 498 135 UK-Biobank participants. *Eur Heart J*. 07 2017;38(2):116- 22.
72. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 20 mai 2009;301(19):2024- 35.
73. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Bazuro A, Pugliese L, et al. Effect of high- versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes; the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *PLoS One*. 2012;7(11):e49297.
74. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. déc 2013;1(6):514- 22.
75. Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, Wahba A, Løtvø KT, Gullikstad LR, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J*. déc 2009;158(6):1031- 7.
76. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. avr 2012;19(2):151- 60.
77. Munk PS, Staal EM, Butt N, Isaksen K, Larsen AI. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *Am Heart J*. nov 2009;158(5):734- 41.
78. Dahabreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 23 mars 2011;305(12):1225- 33.
79. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. nov 2012;55(11):2895- 905.
80. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet Lond Engl*. 24 sept 2016;388(10051):1302- 10.
81. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. juin 2001;33(6 Suppl):S502-515; discussion S528-529.
82. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2 avr 2002;136(7):493- 503.
83. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 26 juin 2004;328(7455):1519.
84. Rosenlund M, Berglund N, Gustavsson A, Reuterwall C, Hallqvist J, Nyberg F, et al. Environmental tobacco smoke and myocardial infarction among never-smokers in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiol Camb Mass*. sept 2001;12(5):558- 64.

85. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 4 nov 1997;96(9):3243- 7.
86. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 12 juill 1995;274(2):155- 60.
87. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 15 nov 1993;119(10):992- 1000.
88. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet Lond Engl*. 12 janv 2013;381(9861):133- 41.
89. Sauer WH, Berlin JA, Strom BL, Miles C, Carson JL, Kimmel SE. Cigarette yield and the risk of myocardial infarction in smokers. *Arch Intern Med*. 11 févr 2002;162(3):300- 6.
90. Serhier Z, Bendahhou K, Soulimane A, Bennani Othmani M, Ben Abdelaziz A. Prevalence of smoking in the Maghreb: a systematic review and meta-analysis. *Tunis Med*. nov 2018;96(10- 11):545- 56.
91. Hsairi M, Gzara A. Enquête nationale sur le tabagisme des jeunes scolarisés dans les collèges publics (GYTS Survey Tunisia 2017). 2017; Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/docs/anis/actualite/Lenquete-nationale-sur-le-tabagisme-des-jeunes-scolariss-dans-les-collges-publics.pdf>
92. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ*. 18 oct 1997;315(7114):973- 80.
93. Thun M, Henley J, Apicella L. Epidemiologic studies of fatal and nonfatal cardiovascular disease and ETS exposure from spousal smoking. *Environ Health Perspect*. déc 1999;107(Suppl 6):841- 6.
94. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Skoumas J, Tzioumis K, Stefanadis C, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Tob Control*. sept 2002;11(3):220- 5.
95. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Tzioumis K, Papaioannou I, Stefanadis C, et al. Association between passive cigarette smoking and the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Heart Vessels*. 1 mai 2002;16(4):127- 30.
96. Thomas D. Tabagisme: facteur de risque cardiovasculaire n 1. *Lett Pneumol* 2008 2 68. 2008;74.
97. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2 juill 2003;290(1):86- 97.
98. Ellingsen I, Hjerkmann I, Abdelnoor M, Hjerkmann EM, Tonstad S. Dietary and antismoking advice and ischemic heart disease mortality in men with normal or high fasting triacylglycerol concentrations: a 23-y follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 1 nov 2003;78(5):935- 40.
99. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 mai 2016;(5):CD006103.
100. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 mai 2013;(5):CD009329.

101. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JPT, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 12 mars 2015;350:h1109.
102. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 nov 2012;11:CD000146.
103. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;(1):CD000031.
104. Boshier A, Wilton LV, Shakir SAW. Evaluation of the safety of bupropion (Zyban) for smoking cessation from experience gained in general practice use in England in 2000. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2003;59(10):767- 73.
105. Committee JF. British National Formulary [Internet]. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2017. <http://www.medicines.org.uk/BNF>. 2017;
106. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010216.
107. Adriaens K, Van Gucht D, Declerck P, Baeyens F. Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *Int J Environ Res Public Health*. 29 oct 2014;11(11):11220- 48.
108. Hitsman B, Borrelli B, McChargue DE, Spring B, Niaura R. History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. août 2003;71(4):657- 63.
109. Hall SM, Reus VI, Muñoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry*. août 1998;55(8):683- 90.
110. Regulation WSG on TP. Advisory note: Waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions for regulators. 2015;
111. Waziry R, Jawad M, Ballout RA, Al Akel M, Akl EA. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 01 2017;46(1):32- 43.
112. Sibai AM, Tohme RA, Almedawar MM, Itani T, Yassine SI, Nohra EA, et al. Lifetime cumulative exposure to waterpipe smoking is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. juin 2014;234(2):454- 60.
113. Wu F, Chen Y, Parvez F, Segers S, Argos M, Islam T, et al. A prospective study of tobacco smoking and mortality in Bangladesh. *PloS One*. 2013;8(3):e58516.
114. Saffar Soflaei S, Darroudi S, Tayefi M, Nosrati Tirkani A, Moohebaty M, Ebrahimi M, et al. Hookah smoking is strongly associated with diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity: a population-based study. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 19 avr 2018 [cité 16 sept 2019];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907743/>
115. World Health Organization. Alcohol [Internet]. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>

116. Organization WH. Global status on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization 2018.
117. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 22 févr 2011;342:d671.
118. Zhang C, Qin Y-Y, Chen Q, Jiang H, Chen X-Z, Xu C-L, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 1 juill 2014;174(3):669- 77.
119. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. oct 1999;53(9):417- 23.
120. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addict Abingdon Engl*. oct 2000;95(10):1505- 23.
121. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 18 juin 2002;105(24):2836- 44.
122. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 11 déc 1999;319(7224):1523- 8.
123. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl*. 22 2018;392(10152):1015- 35.
124. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2001;38(5):1112- 7.
125. Organization WH. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: World Health Organization; 2000.
126. Aubin PH-J, Gillet C, Rigaud A. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement. *Alcoologie Addictologie*. 2015;37(1):5-84.
127. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addict Abingdon Engl*. mars 2002;97(3):265- 77.
128. Slattery J, Chick J, Cochrane M, Craig J, Godfrey C, Kohli H, et al. Prevention of relapse in alcohol dependence. *Health Technol Assess Rep*. 2003;3.
129. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein J, U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 6 avr 2004;140(7):557- 68.
130. Beich A, Thorsen T, Rollnick S. Screening in brief intervention trials targeting excessive drinkers in general practice: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 6 sept 2003;327(7414):536- 42.
131. Fleming M, Brown R, Brown D. The efficacy of a brief alcohol intervention combined with %CDT feedback in patients being treated for type 2 diabetes and/or hypertension. *J Stud Alcohol*. sept 2004;65(5):631- 7.

132. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 8 janv 1994;308(6921):81- 106.
133. Trialists' Collaboration A. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324(7329):71-86.
134. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*. 28 oct 2002;162(19):2197- 202.
135. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl*. 16 nov 1996;348(9038):1329- 39.
136. SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Acute coronary syndromes (SIGN CPG 148) [Internet]. GIN, éditeur. 2016. Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk/sign-148-acute-coronary-syndrome.html>
137. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. juin 2000;31(6):1240- 9.
138. ESPRIT Study Group, Halkes PHA, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 20 mai 2006;367(9523):1665- 73.
139. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 18 sept 2008;359(12):1238- 51.
140. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala N-B, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess Winch Engl*. sept 2013;17(43):1- 253.
141. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 30 mai 2009;373(9678):1849- 60.
142. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 13 févr 2012;172(3):209- 16.
143. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. juill 2011;162(1):115-124.e2.
144. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. juill 2011;124(7):621 - 9.

145. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 18 2018;379(16):1529- 39.
146. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 déc 2011;(12):CD003186.
147. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 févr 2013;(2):CD008834.
148. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 28 nov 1986;256(20):2823- 8.
149. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* juill 1992;152(7):1490- 500.
150. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* janv 1992;152(1):56- 64.
151. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA.* 1 janv 1992;267(1):70- 6.
152. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevič BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med.* 1984;13(2):141–154.
153. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 16 mai 2001;285(19):2486- 97.
154. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 4 avr 1986;232(4746):34- 47.
155. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 25 déc 2012;60(25):2631- 9.
156. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 29 janv 2013;61(4):427- 36.
157. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
158. Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, Mayne J, Wickham L, Jin W, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *J Biol Chem.* 19 nov 2004;279(47):48865- 75.

159. Lalanne F, Lambert G, Amar MJA, Chétiveaux M, Zaïr Y, Jarnoux A-L, et al. Wild-type PCSK9 inhibits LDL clearance but does not affect apoB-containing lipoprotein production in mouse and cultured cells. *J Lipid Res.* juin 2005;46(6):1312- 9.
160. Cameron J, Holla ØL, Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Hum Mol Genet.* 1 mai 2006;15(9):1551- 8.
161. Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, Griffor MC, Hawkins JL, Subashi TA, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nat Struct Mol Biol.* mai 2007;14(5):413- 9.
162. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* mai 2011;9(3):271- 80.
163. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 18 juin 2015;372(25):2387- 97.
164. Investigators LRC. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial: results of 6 years of post-trial follow-up. *Arch Intern Med.* 1992;152(7):1399-410.
165. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 28 juin 2003;326(7404):1423.
166. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 14 2016;37(39):2999- 3058.
167. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J.* juin 2013;34(24):1826- 33.
168. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* mai 2007;192(1):211- 7.
169. Van Stiphout WA, Hofman A, de Bruijn AM. Serum lipids in young women before, during, and after pregnancy. *Am J Epidemiol.* nov 1987;126(5):922- 8.
170. Khovidhunkit W, Kim M-S, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* juill 2004;45(7):1169- 96.
171. Moulin P, Vergès B. Principes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte en 2016. *Mise Au Point.* 2016;80:5.
172. The National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [Internet]. London: NICE; [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>
173. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 11 août 2012;380(9841):581- 90.

174. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Smith GD, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cité 16 sept 2019];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004816.pub5/abstract>
175. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 8 nov 2011;183(16):E1189-1202.
176. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. juin 2011;32(11):1409- 15.
177. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 sept 2014;(9):CD006870.
178. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR, National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 17 avr 2006;97(8A):89C-94C.
179. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl*. 8 oct 2005;366(9493):1267- 78.
180. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM Mon J Assoc Physicians*. févr 2011;104(2):109- 24.
181. British national formulary. Joint Formulary committee. Bmj group and pharmaceutical press. 2017.
182. Statins M. cytochrome P450 interactions. *Curr Probl Pharmacovigil*. 2004;30:1-2.
183. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2 avr 2013;158(7):526- 34.
184. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. sept 2013;166(3):597- 603.
185. Newman CB, Tobert JA. Statin intolerance: reconciling clinical trials and clinical experience. *JAMA*. 10 mars 2015;313(10):1011- 2.
186. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2 avr 2003;289(13):1681- 90.
187. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet Lond Engl*. 19 2016;388(10059):2532- 61.
188. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. Statins for the prevention of coronary events. *Technol Assess Rep Comm HTA Programme Behalf Natl Inst Clin Excell*. 2005;
189. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 janv 2008;371(9607):117- 25.

190. Gotto AM. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* janv 2005;146(1):144- 5.
191. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 21 juill 2004;292(3):331- 7.
192. NICE, NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia | Guidance [Internet]. London: NICE; 2016 [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385>
193. NICE, NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management | Guidance [Internet]. London: NICE; 2008 [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>
194. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 3 déc 2013;62(22):2090- 9.
195. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* mai 2015;175(5):691- 700.
196. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 23 nov 2002;360(9346):1623- 30.
197. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 7 janv 2010;138(1):25- 31.
198. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int.* sept 2011;80(6):572- 86.
199. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 mai 2014;(5):CD007784.
200. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(10):829- 39.
201. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 21 août 2012;157(4):251- 62.
202. Holme I. Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomised trials: use of meta-analysis. *Br Heart J.* janv 1993;69(1 Suppl):S42-47.
203. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, Jones P, Samuels J, Weiss S, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med.* 13 sept 1999;159(16):1893- 900.

204. Superko HR, Greenland P, Manchester RA, Andreadis NA, Schectman G, West NH, et al. Effectiveness of low-dose colestipol therapy in patients with moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 15 juill 1992;70(2):135- 40.
205. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 20 janv 1984;251(3):351- 64.
206. Davidson MH, Toth P, Weiss S, McKenney J, Hunninghake D, Isaacsohn J, et al. Low-dose combination therapy with colesevelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases low-density lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Cardiol.* juin 2001;24(6):467- 74.
207. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1 avr 2001;110(5):352- 60.
208. Webb DJ, Paterson KR, Flockhart DA. *The Year in Therapeutics.* CRC Press; 2005.
209. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 15 nov 2002;90(10):1092- 7.
210. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* avr 2003;24(8):729- 41.
211. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 25 juin 2011;377(9784):2181- 92.
212. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 4 juill 2000;102(1):21- 7.
213. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 5 août 1999;341(6):410- 8.
214. Leaf DA, Connor WE, Illingworth DR, Bacon SP, Sexton G. The hypolipidemic effects of gemfibrozil in type V hyperlipidemia. A double-blind, crossover study. *JAMA.* 8 déc 1989;262(22):3154- 60.
215. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 26 nov 2005;366(9500):1849- 61.
216. Zhou Y-H, Ye X-F, Yu F-F, Zhang X, Qin Y-Y, Lu J, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention. *BMC Neurol.* 3 janv 2013;13:1.
217. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 13 nov 2012;60(20):2061- 71.

218. Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* août 2012;12(4):317- 24.
219. Piepho RW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 21 déc 2000;86(12A):35L-40L.
220. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA.* 2 mars 1994;271(9):672- 7.
221. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* déc 1986;8(6):1245- 55.
222. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 15 déc 2011;365(24):2255- 67.
223. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 17 juill 2014;371(3):203- 12.
224. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J.* 7 févr 2016;37(6):536- 45.
225. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 04 2017;376(18):1713- 22.
226. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, Chen J-Z, Chen Q-H, Li G-N, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 23 juin 2015;13:123.
227. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet Lond Engl.* 8 mai 2010;375(9726):1634- 9.
228. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 21 août 2004;364(9435):685- 96.
229. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 14 juin 2003;361(9374):2005- 16.
230. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart J-C, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care.* juin 2006;29(6):1220- 6.

231. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 15 févr 2005;95(4):462- 8.
232. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-J, Ahn JY, Seo Y-H, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol.* 17 mai 2005;45(10):1649- 53.
233. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 29 avr 2010;362(17):1563- 74.
234. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 29 mai 2010;375(9729):1875- 84.

ANNEXE 1

Questions de recherche	Total "oui"/nombre de réponses
LIPID LOWERING AGENTS	
1- For adults with and without established CVD what is the clinical effectiveness, cost effectiveness and safety of lipid-lowering medicines (excluding statins)?	14/14
2- For adults with and without established CVD what is the clinical effectiveness, cost-effectiveness and safety of statins?	13/14
3- In patients who are intolerant to first line statin therapy, what is the evidence that second or third choice statins can be tolerated?	13/14
4-Is there any evidence to promote the cessation of statins in the very elderly?	11/14
DIET	
5-What is the evidence that dietary modifications are effective in reducing cardiovascular events?	13/14
6- What is the evidence that altering an individual's dietary fat intake is effective in reducing cardiovascular events?	14/14
7- What is the evidence that losing weight reduces the risk of adverse cardiovascular outcomes?	14/14
PHYSICAL ACTIVITY	
8- What is the evidence that high-intensity physical activity is effective in reducing cardiovascular events?	13/14
9- Is there any evidence that high-intensity physical activity can increase the risk of sudden death or acute cardiovascular events?	12/14
10- Is there any evidence to show that a reduction in sedentary behaviour can decrease the risk of cardiovascular events?	14/14
SMOKING	
11- What is the evidence that varenicline is clinically and cost-effective for smoking cessation?	7/14
12- Is there any evidence that e-cigarettes are clinically and cost effective for smoking cessation?	8/14
ALCOHOL	
13- What is the evidence that light to medium alcohol consumption is protective against adverse cardiovascular outcomes?	7/14
ANTIPLATELET THERAPY	
14- What is the clinical and cost effectiveness and safety of antiplatelet agents for the primary prevention of cardiovascular events?	11/14
BLOOD PRESSURE LOWERING THERAPY^(*)	
15- Is there evidence for a lower blood pressure treatment threshold for individuals with established CVD and diabetes or renal disease?	9/14

16-Is there evidence that individuals without established CVD but who are estimated to be at high CVD risk gain benefit from antihypertensive treatment at any baseline blood pressure level?	8/14
17- Is there evidence for an optimal target value for blood pressure lowering?	9/14
18- Is there evidence for an optimal target value for blood pressure lowering?	7/14
PSYCHOLOGICAL ISSUES^(*)	
19- Is there evidence that anxiety and/or stress are independent risk factors for cardiovascular disease?	9/14
20- Is there evidence that interventions to alleviate anxiety and depression influence cardiovascular risk?	9/14

^(*)Ces questions ne seront pas traitées dans ce document. En effet un guide de pratique clinique traitant de la question de l'hypertension artérielle sera élaboré par la direction QSSP au cours de l'année 2020.

ANNEXE 2 - STRATÉGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE (1)

Sujet : Statines, mesures hygiéno-diététiques et prévention cardiovasculaire

Bases de données :	<u>National Guidelines Clearinghouse (NGC)..... #1</u>	<u>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-E.S..... #2</u>	<u>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).....#3</u>
	<u>Pubmed #4</u>	<u>Haute Autorité de Santé (HAS)..... #5</u>	<u>Guidelines International Network (GIN)..... #6</u>
	<u>Ministry of Health Singapore – CPG..... #7</u>	<u>United Kingdom Guidelines #8</u>	<u>European Society of Cardiology #9</u>
	<u>American college of cardiology#10</u>	<u>American heart association#11</u>	<u>National clinical guideline center#12</u>
	<u>INESSS..... #13</u>	<u>US task force..... #14</u>	<u>Dynamed.....#15</u>

Concept 1		Concept 2		Concept 3		Concept 4		Concept 6
Mots-clés		Mots-clés		Mots-clés		Mots-clés		Mots-clés
Statin	ET	Myocardial Ischemia	ET	Dyslipidaemia	ET	Cost effectiveness	ET	Effectivness
OU		OU		OU		OU		OU
Statines	ET	Lipid Regulating Agents	ET	Diet therapy	ET	Cost utility	ET	Sensibility
OU		OU		OU		OU		OU
HMG Co A reductase	ET	Cardiovascular diseases	ET		ET		ET	HTA
OU		OU		OU		OU		OU
Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors	ET		ET		ET			

STRATÉGIE DE RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE (2)**Limites de la recherche**

- **Type de document** : Avis ETS et GPC
- **Période** : 2015-2018
- **Langue** : Anglais, Français

Etapas de la recherche

#1	(Statin* OR HMG Co A reductase) AND cardiovascular risk AND diet	30
#2	statin* AND cardiovascular risk	23
#3	Recherche par thématique	1
#4	((("Cardiovascular Diseases/diet therapy"[Majr] OR "Cardiovascular Diseases/drug effects"[Majr] OR "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Majr])) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Majr]) AND (Dyslipidemias/diet therapy"[Majr] OR "Dyslipidemias/drug therapy"[Majr] OR Dyslipidemias/prevention and control"[Majr])) AND "Dietary Fats"[Majr]	4
#5	Statine" ou "HMG Co A réductase	9
#6	Cardiovascular risk	21
#7	Recherche par thématique	1
#8	Cardiovascular risk	4
#9	Recherche par thématique	2
#10	Cardiovascular risk AND statin	2
#11	Cardiovascular risk prevention	5
#12	Cardiovascular risk prevention	3
#13	Risque cardiovasculaire	1
#14	Cardiovascular Risk prevention	1
#15	Cardiovascular Risk AND statins	1

ANNEXE 3 - AUTORISATION D'ADAPTATION DU SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN)

De : "BREMNER, Euan (NHS HEALTHCARE IMPROVEMENT SCOTLAND)" <
HYPERLINK "mailto:ewan.bremner@nhs.net" \t "_blank" ewan.bremner@nhs.net>
Date : 11 oct. 2018 14:24
Objet : RE: Authorization to adapt SIGN 149 to the Tunisian context

Dear Mouna,

SIGN is willing to grant permission as long as whatever material you use is attributed to SIGN. Any additional material should be clearly distinguished from the original. Please include the following text in your publication.

Standard text for reprinted material
(in English and language to be translated into)

This guideline was produced only for NHS Scotland in 2017 by SIGN, and is due for review in 2020. The current status of SIGN guidelines in Scotland is available at HYPERLINK "http://www.sign.ac.uk" \t "_blank" www.sign.ac.uk. The grant of permission to any other person or body outside the UK to reprint or otherwise use the SIGN guidelines in any way is given on the strict understanding that such a person or body is not the intended user of the guidelines and the guidelines are used entirely at the person's or body's own risk. SIGN, Healthcare Improvement Scotland and NHS Scotland accept no responsibility for any adverse outcomes resulting from such use.

ANNEXE 4 - Recommandations diététiques pour baisser le LDL-c et améliorer le profil général des lipoprotéines²

Aliments	A préférer	A utiliser avec modération	A consommer occasionnellement en quantités limitées
Céréales	Céréales complètes	Pain blanc (raffiné), pâtes, riz, biscuits et céréales du petit-déjeuner	Pâtisseries, cakes, tartes, croissants, viennoiseries
Légumes	Légumes crus et cuits	Pommes de terre	Légumes préparés au beurre ou à la crème ou frits
Légumineuses	Lentilles, haricots, fèves, petit pois, pois chiches, soja		
Fruit	Frais ou surgelés	Fruits secs, gelée, confiture, fruits en conserve, sorbets, sucettes glacées, jus de fruits	
Sucre et sucreries	Sucreries non caloriques (à base d'édulcorant)	Saccharose (sucre blanc, sucre brun, sucre glace), miel, chocolat, bonbons	Gâteaux, glaces, fructose, sodas, nougats...
Viande et poisson	Poisson maigre et gras, volaille sans peau	Morceaux maigres de bœuf, d'agneau, de porc ou de veau, fruits de mer, crustacés	Charcuteries, saucisses, salami, <i>bacon</i> , merguez, <i>hot-dogs</i> , abats, <i>kadid</i> , <i>osben</i>
Produits laitiers et œufs	Lait écrémé et yaourt	Lait demi-écrémé, fromages peu gras, autres produits laitiers et œufs	Autres fromages, crème, lait et yaourt entier
Lipides de cuisson et assaisonnements	Vinaigre, moutarde, vinaigrette sans matière grasse	Huile d'olive, huiles de graines, margarine allégée, vinaigrette, mayonnaise, ketchup	Graisses trans et margarines (il vaut mieux les éviter), huiles de palme et de coco, beurre, saindoux, graisse de bacon, <i>lya</i> , <i>smen</i>
Noix et graines oléagineuses		Tous non salés (sauf la noix de coco)	Noix de coco
Mode de cuisson	Grillé, cuit à l'eau ou à la vapeur	Sauté, rôti	Frit

² 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058, Tableau 13, page 3021

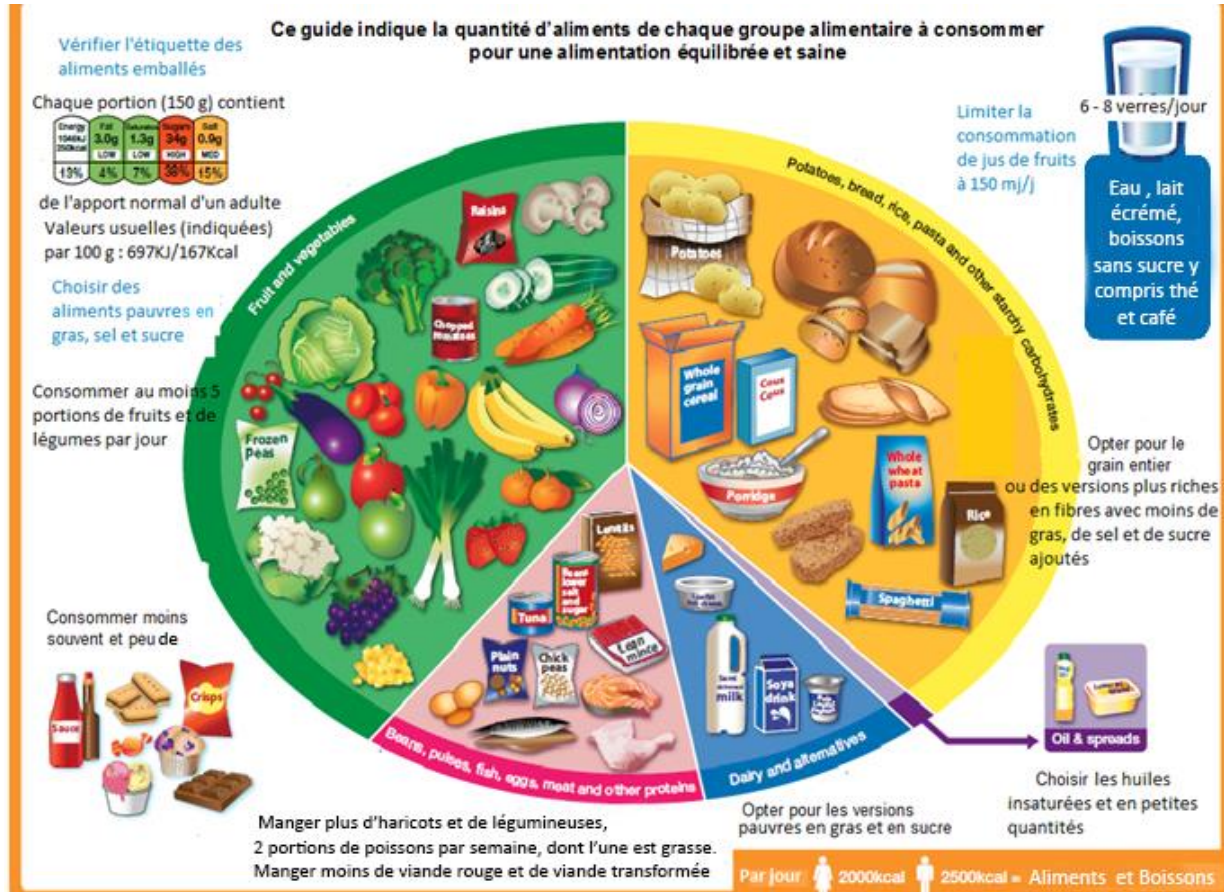
ANNEXE 5 - Résumé des mesures de style de vie et des choix alimentaires sains pour la gestion du risque cardiovasculaire total³

Les recommandations diététiques doivent toujours tenir compte des habitudes alimentaires locales. Cependant, l'intérêt pour les choix alimentaires sains d'autres cultures devrait être encouragé.
Une grande variété d'aliments devrait être consommée. L'apport énergétique doit être ajusté pour prévenir le surpoids et l'obésité.
La consommation de fruits, légumes, légumineuses, noix, aliments à base de céréales complètes et de poisson (particulièrement gras) doit être encouragée.
Les aliments riches en graisses trans ou saturées (margarines dures, huiles tropicales (de palme et de coco), viandes grasses ou transformées (charcuteries), bonbons, crème, beurre, fromages ordinaires) doivent être remplacés par des graisses mono insaturées (huile d'olive vierge extra) et polyinsaturées végétales) afin de maintenir les graisses trans < 1,0% de l'énergie totale et les graisses saturées < 10% (< 7% en présence de taux de cholestérol plasmatique élevés).
La consommation de sel doit être réduite à moins de 5 g/jour en évitant le sel de table et en limitant le sel de cuisson, et en choisissant des aliments frais ou congelés non salés; de nombreux aliments transformés et de commodité, y compris le pain, sont riches en sel.
Pour les personnes qui boivent des boissons alcoolisées, une modération doit être conseillée (< 10 g/jour pour les femmes et < 20 g/jour pour les hommes) et les patients atteints d'hypertriglycéridémie devraient s'abstenir.
La consommation de boissons et d'aliments contenant des sucres ajoutés, en particulier les sodas et boissons au jus, devrait être limitée, en particulier pour les personnes en surpoids, atteintes d'hypertriglycéridémie, de syndrome métabolique ou de diabète.
L'activité physique doit être encouragée et viser à faire de l'exercice régulièrement au moins 30 minutes chaque jour.
La consommation et l'exposition aux produits du tabac doivent être évitées.

La réduction du poids corporel, même modeste (5 à 10% du poids corporel de base), améliore les anomalies lipidiques et affecte favorablement les autres facteurs de risque CV souvent présents chez les individus dyslipidémiques.






³ 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058

ANNEXE 6 - Guide pour une alimentation équilibrée et saine





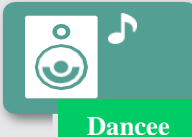










ANNEXE 7 – Bénéfices de l'activité physique

Les bénéfices de l'activité physique pour adultes

-  Avantageuse pour la **santé**
-  Améliore le **sommeil**
-  Maintient le **poids santé idéal**
-  Aide à mieux gérer le **stress**
-  Améliore la **qualité de vie**

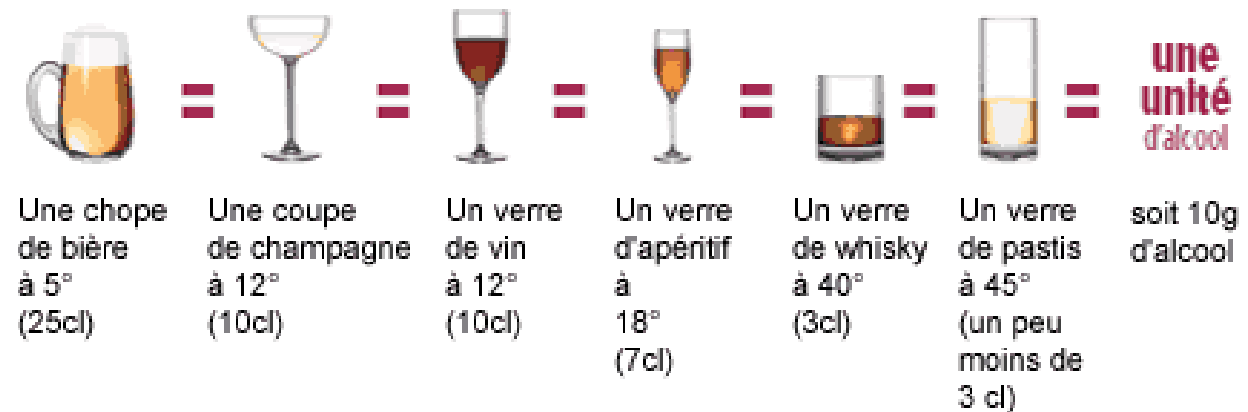
Réduit vos risques de	Diabète type II	-40%
	Maladies cardiovasculaires	-35%
	Chutes, dépression et démence	-30%
	Douleurs articulaires et dorsales	-25%
	Cancers (colon et sein)	-20%

Que devriez-vous faire ?

Pour la santé de votre cœur et de votre esprit		Pour renforcer vos muscles, os et articulations		Pour réduire vos risques de chutes
Soyez actif Type d'activité		Restez moins de temps assis	Renforcez vos muscles	Améliorez l'équilibre
Intense	Modérée	 TV	 Gym	 Dance
 Sport	 Vélo	 Canapé	 Yoga	 Thai Chi
 Escaliers	 Natation	 Ordinateur	 Transport de sacs	 Pétanque
Minutes par semaine 75 OU 150		INTERROMPRE LE TEMPS ASSIS		2 JOURS PAR SEMAINE
<p>Forte intensité (respiration rapide, difficulté à parler)</p> <p>Intensité modérée (respiration augmentée, apte à parler)</p> <p>OU Combinaison des deux</p>		<p>* Le peu que vous faites est mieux que de ne rien faire.</p> <p>* Commencer avec de petits changements et augmenter le rythme graduellement.</p> <p>* Même 10 minutes d'activité peuvent être bénéfiques pour la santé.</p> <p>* Commencez dès aujourd'hui : il n'est jamais trop tard pour bien faire !</p>		

ANNEXE 8 - Equivalence des verres de boissons alcoolisées en unités d'alcool

Un verre standard =



© INPES

ANNEXE 9

- **Saisine CNAM et lancement du projet** : Avril 2018
- **Relecture en interne du document projet** : Juillet 2019
- **Date d'envoi du document projet aux relecteurs externes** : 30 Août 2019
- **Date d'envoi du draft à la CNAM pour commentaires** : 30 Août 2019
- **Date maximale de réception des commentaires** : 10 Septembre 2019
- **Première revue en interne du document en fonction des commentaires** : Septembre 2019
- **Séminaire de validation du projet** : 21/09/2019
- **Evaluation de la pertinence des commentaires et intégration dans la version finale** :
Octobre-Mars 2020
- **Mise à jour de la partie interventions de sevrage tabagique** : Avril 2020
- **Publication sur le site Web et envoi de l'avis définitif aux parties prenantes du système de santé** : Juillet 2020