



J. FERRIERES

Unité de Prévention de l'Athérosclérose,
Service de Cardiologie B, CHU Rangueil,
TOULOUSE.

Intérêt des stratégies thérapeutiques combinées pour prévenir et traiter l'athérosclérose

Les phases aiguës et chroniques de l'athérosclérose doivent être traitées par des approches cohérentes sur le plan physiopathologique et efficaces sur le plan clinique.

Les associations thérapeutiques anti-athéroscléreuses devront montrer des bénéfices cliniques clairs et des effets indésirables limités. Les problèmes liés à l'adhésion des patients au long cours vis-à-vis de ces médicaments nous imposent de nous tourner vers des associations de plusieurs principes actifs au sein du même médicament.

Les domaines des lipides, de la pression artérielle et du diabète se prêtent très bien à de telles associations pourvu qu'elles aient un impact démontré sur le pronostic au long cours. Si tel est le cas, l'utilisation de plusieurs principes actifs au sein du même médicament assurera une meilleure observance au prix d'effets indésirables parfaitement circonscrits.

L'athérosclérose est une maladie chronique compliquée d'épisodes aigus. C'est lors de ces manifestations aiguës que le cardiologue doit appliquer les connaissances techniques les plus récentes. Cependant, la maladie existe dès l'enfance, elle a progressé à l'âge adulte et finira par tuer le patient à un âge avancé. Le traitement de l'athérosclérose ne peut être qu'un traitement au long cours, celui d'une vie. On n'insistera jamais assez sur le rôle majeur joué par les facteurs environnementaux et par l'hygiène de vie.

Cette approche préventive basée sur une amélioration de la qualité de l'environnement et des modes de vie reste une priorité des axes de la politique de la santé dans les années à venir. En supposant que les modes de vie et l'environnement ne vont pas se dégrader dans les années à venir, les efforts vont se porter sur la découverte et la mise au point de nouvelles thérapeutiques permettant de réduire l'incidence de la maladie coronarienne athéroscléreuse. Les stratégies thérapeutiques combinées pour prévenir et traiter l'athérosclérose font partie des axes crédibles de la recherche clinique actuelle.

■ BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'athérosclérose vasculaire est une maladie chronique dont la participation inflammatoire est désormais bien démontrée [1]. Les complications aiguës peuvent provenir de la fissuration ou de l'érosion d'une plaque d'athérome. Généralement, la maladie atteint plusieurs territoires artériels. Le traitement médicamenteux doit avoir des effets sur la stabilisation des plaques [2] (*tableau I*).

Afin qu'un traitement anti-athéroscléreux ait un effet maximal sur l'évolution des plaques, il faudrait théoriquement qu'il possède 7 propriétés différentes : réduire l'inflammation, réduire la thrombose, réduire le contenu lipidique, améliorer la dysfonction endothéliale, réduire la prolifération des vasa vasorum, réduire le stress hémodynamique et diminuer la propension du sang à coaguler (*tableau II*).

Nous disposons aujourd'hui de médicaments qui ont un impact biologique certain sur ces différents mécanismes et dont les effets cliniques sont positifs ou mitigés.

Cible	Mécanismes
Plaque athéroscléreuse	
Structure	Dépôts lipidiques Chape fibreuse Sténose Remodelage Calcification
Activité	Forces de cisaillement Inflammation Dysfonction endothéliale Stress oxydant Mécanismes thrombotiques Vasa vasorum Métalloprotéinases Micro-organismes
Athérosclérose vasculaire	Dysfonction endothéliale généralisée Propension à la thrombose Paramètres plasmatiques du risque Diffusion à plusieurs territoires vasculaires

Tableau I : Les cibles des thérapeutiques de l'athérosclérose.

	Aspirine	Statines	IEC*	Bêta-bloqueurs
Diminution de l'inflammation au sein de la plaque	x	x	x	
Réduction de la propension à la thrombose au sein de la plaque	x	x	x	x
Diminution du contenu lipidique de la plaque		x		
Amélioration de la fonction endothéliale	x	x	x	x
Diminution du stress au niveau de la plaque			x	x

*IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Tableau II : Impact des thérapeutiques classiques sur l'athérosclérose.

Les statines, l'aspirine, les bêta-bloqueurs et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont des médicaments qui ont à la fois une efficacité au niveau biologique et des résultats cliniques probants. A l'opposé, les antibiotiques, les antioxydants et l'acide folique présentent de nombreuses preuves de leur efficacité sur les mécanismes biologiques, mais n'ont pas prouvé une efficacité clinique. Par ailleurs, de nom-

breux médicaments en développement ont démontré un impact sur un des mécanismes physiopathologiques essentiels, mais il restera à démontrer leur place par rapport aux stratégies incontournables vis-à-vis de l'athérosclérose que sont par exemple les antiagrégants plaquettaires ou les statines.

■ LA PRESCRIPTION AU QUOTIDIEN

Les périodes d'hospitalisation sont essentielles pour débiter les traitements innovants et préparer le patient à sa réinsertion dans la vie professionnelle et familiale. Des séances d'éducation thérapeutique peuvent être proposées pendant l'hospitalisation ou une fois que le patient aura quitté l'hôpital ou la clinique. Par la suite, c'est le médecin libéral qui aura la charge de la prévention secondaire.

Puisque la plupart des phases de la maladie athéroscléreuse sont cliniquement silencieuses, le patient aura du mal à se motiver pour poursuivre au long cours toutes les thérapeutiques qui ont été prescrites. On sait que la prescription de médicaments au long cours n'est pas optimale [3]. Deux années après la prescription d'un traitement par statine, seulement 40 % des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu, 36 % des patients ayant une maladie coronaire chronique et 25 % des patients en prévention primaire continuent à prendre leur traitement [3]. En d'autres termes, plus on va s'éloigner de l'épisode aigu, plus la motivation du patient sera faible.

Par ailleurs, les études ayant mesuré l'observance des patients aux traitements ont été réalisées essentiellement dans le cadre de la monothérapie. Il est fort probable que dans le cadre d'une prise de plusieurs médicaments, la compliance soit plus faible. Il est donc approprié de réfléchir à des solutions combinant plusieurs principes actifs au sein du même médicament.

■ RESULTATS OBTENUS AVEC LES ASSOCIATIONS DISPONIBLES

Le concept de "polypill" a fait son apparition récemment dans la littérature scientifique [4]. Il a d'abord été proposé dans le contexte de la prévention primaire de la maladie coronaire et de l'accident vasculaire cérébral. Cette "polypill" contiendrait une statine, une stratégie antihypertensive, de l'aspirine et de l'acide folique. Selon les auteurs [4], si cette stratégie combinée était appliquée aux patients de plus de 55 ans, elle permettrait de diminuer de 88 % les événements coronaires et de 80 % les accidents vasculaires cérébraux.

Le même type d'approche a été développé récemment en prévention secondaire [5]. Ces auteurs proposent une stratégie basée uniquement sur les médicaments et une autre stratégie combinant les médicaments, et une approche modifiant l'hygiène de vie. La stratégie médicamenteuse est basée sur la prescription de 75 à 81 mg d'aspirine par jour, la prescription d'un bêtabloqueur non cardio-sélectif et sans activité sympathomimétique intrinsèque dans le cadre des suites d'un infarctus du myocarde, la prescription d'un IEC après infarctus du myocarde, une stratégie antihypertensive comportant un inhibiteur calcique ou un diurétique, ou un bêtabloqueur ou un IEC, et la prescription d'une statine à forte dose permettant d'abaisser le LDL-cholestérol à moins de 0,70 g/L. Enfin, les auteurs recommandent la prescription d'acides gras oméga-3 à raison d'1 g/jour dans les suites d'un infarctus du myocarde. La stratégie vis-à-vis de l'hygiène de vie est basée sur la rééducation cardiaque classique et la prescription d'un régime méditerranéen. Selon les projections réalisées par ces auteurs, chez des patients présentant une maladie coronaire, 10 patients doivent être traités par cette association médicamenteuse pour éviter un événement coronaire et 21 patients pour éviter un accident vasculaire cérébral. Si des mesures hygiéno-diététiques sont associées à la prescription médicamenteuse, seuls 9 patients devront être traités pour éviter un événement coronaire majeur [5]. Ces travaux sont intéressants, mais ils restent théoriques puisqu'ils supposent que l'effet obtenu sur le terrain sera celui obtenu dans les essais thérapeutiques.

Une autre approche consiste à mesurer l'effet des thérapeutiques lorsqu'elles sont prescrites dans le "monde réel". Des travaux récents ont calculé l'impact de la prescription des thérapeutiques médicamenteuses dans le cadre de la maladie coronaire. Dans le cadre du syndrome coronaire aigu, Mukherjee *et al.* [6] ont calculé l'impact de la prescription des antiagrégants plaquettaires, des bêtabloqueurs, des statines et des IEC dans le cadre des syndromes coronaires aigus. Ces auteurs montrent que la quadrithérapie est associée à une baisse de 90 % de la mortalité à 6 mois. L'impact sur la mortalité est progressivement plus important, de 1 à 4 thérapeutiques prescrites [6]. Il est à noter que dans ce travail, la prescription des thérapeutiques de prévention secondaire est particulièrement élevée à la sortie de l'hôpital: 95 % d'antiagrégants plaquettaires, 84 % d'hypolipémiants, 82 % de bêtabloqueurs et 60 % d'IEC.

Dans un autre travail récent, les auteurs ont montré l'impact de la prescription sur la mortalité dans le cadre de la maladie coronaire chronique [7]. Il est intéressant de noter que dans cette large base de données, 30 % des patients n'ont aucune thérapeutique de prévention secondaire parmi celles qui ont

- ▶ **Le traitement préventif et curatif de l'athérosclérose est forcément basé sur une association de plusieurs principes actifs.**
- ▶ **La prescription repose sur des mécanismes physiopathologiques et des essais cliniques.**
- ▶ **Les associations thérapeutiques anti-athéroscléreuses devront montrer des bénéfices cliniques clairs et des effets indésirables limités.**
- ▶ **L'association de plusieurs médicaments dans un même comprimé augmentera l'observance pourvu que les facteurs de risque soient mieux contrôlés et que le risque cardiovasculaire diminue.**

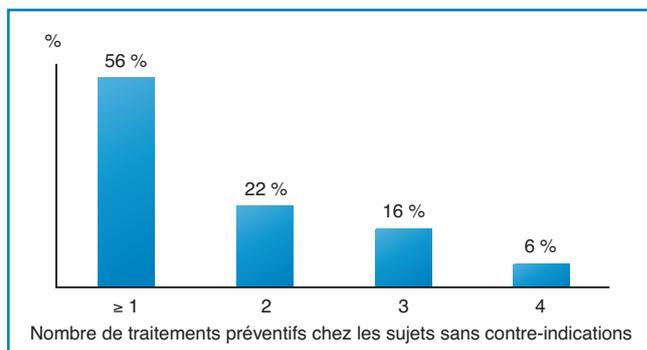


Fig. 1 : Prévalence des associations thérapeutiques (aspirine, bêtabloqueurs, statines, IEC) chez des coronariens avant un infarctus du myocarde (registre NRM-4 [8]).

fait la preuve de leur efficacité sur la mortalité. La quadrithérapie (aspirine, bêtabloqueurs, statine, IEC) est rarement prescrite chez 2,5 % des patients coronariens. La stratégie qui a le plus d'impact sur la mortalité totale est l'association aspirine, bêtabloqueurs et statine avec une diminution de 83 % de la mortalité; la quadrithérapie est associée à une diminution de 75 % de la mortalité totale. La monothérapie par bêtabloqueur ou IEC n'est pas associée à une amélioration significative du pronostic [7]. Dans le grand registre de l'infarctus du myocarde mené aux Etats-Unis (NRM-4), les auteurs ont analysé de juillet 2000 à avril 2003 la prescription des associations thérapeutiques avant l'épisode d'infarctus chez les patients qui présentaient des antécédents de maladie coronaire chronique [8]. Environ 56 % des patients ont au maximum une thérapeutique de prévention secondaire, 22 % en ont deux, 16 % en ont trois et uniquement 6 % ont une prescription comportant les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloqueurs, les statines et les IEC (**fig. 1**).

Le même type d'approche a été mené dans l'étude PREVENIR-III qui incluait 8 288 patients présentant une maladie vasculaire

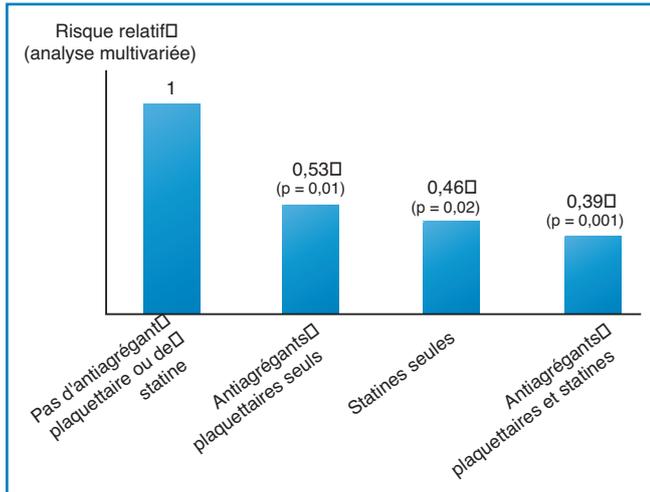


Fig. 2 : Impact de l'association antiagrégants plaquettaires-statine sur le pronostic vasculaire chez 8288 patients vasculaires français [10].

athérosclérotique. Alors que 5,7 % des patients n'ont aucune thérapeutique de prévention secondaire, seulement 10,6 % ont une quadrithérapie. Nous avons calculé l'impact des associations thérapeutiques sur la morbidité et la mortalité totales dans cet échantillon. En analyse multivariée, il existe une diminution de 62 % de la morbidité cardiovasculaire (**fig. 2**) et de 60 % de la mortalité totale lorsque l'on compare le groupe qui est soumis à une association statine-antiagrégant plaquettaire par rapport aux patients qui n'ont pas cette association [9].

Il est donc intéressant de combiner les thérapeutiques de prévention secondaire, mais on ne doit pas perdre de vue le fait qu'une telle association est aujourd'hui rare et qu'une promotion importante doit être réalisée avant qu'elle puisse être prescrite de manière assez large.

■ LES ASSOCIATIONS POTENTIELLES

1. – Combinaison vis-à-vis d'un seul facteur de risque

Etant donné qu'il est difficile de contrôler parfaitement un facteur de risque avec un seul médicament, il est normal de réfléchir à des associations additives ou synergiques vis-à-vis de ces mêmes facteurs de risque. La stratégie antiagrégante est actuellement basée sur la prescription d'aspirine. Quelques essais thérapeutiques montrent l'intérêt d'associer le clopidogrel à l'aspirine. L'étude CHARISMA montrera l'impact de l'association de 75 mg de clopidogrel à 75 à 162 mg d'aspirine dans le cadre de la prévention de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse [10]. Les stratégies antihypertensives et anti-diabétiques sont depuis longtemps basées sur des associations

thérapeutiques, mais les publications récentes des essais thérapeutiques ASCOT et PROactive vont sans doute relancer le débat sur les associations de plusieurs principes actifs ayant un impact sur le pronostic cardiovasculaire.

C'est dans le domaine des hypolipémiants que l'on attend le plus des associations thérapeutiques additives ou synergiques. Aux Etats-Unis, ces associations existent déjà sous la forme d'association acide nicotinique-lovastatine (Advicor) ou sous la forme d'association simvastatine-ézétimibe (Vytorin). Dans le domaine des associations hypolipémiantes prometteuses et non encore commercialisées, c'est probablement l'association torcetrapib-atorvastatine qui est la plus intéressante [11]. En effet, la stratégie hypolipémiante de base dans le domaine de la maladie athéroscléreuse doit inclure obligatoirement une statine. Il est donc probable que la plupart des associations futures comporteront une statine comme principe actif de base.

Le deuxième problème à régler dans le domaine de la cardiologie est celui de la baisse du HDL-cholestérol, que cette baisse soit isolée ou associée à une augmentation du niveau des triglycérides plasmatiques. Cette baisse du HDL-cholestérol est généralement difficile à prendre en charge par les mesures hygiéno-diététiques que sont l'arrêt du tabac, l'exercice physique ou l'amélioration des apports nutritionnels. Le torcetrapib ou le JTT-705 sont deux médicaments susceptibles d'inhiber la CETP, enzyme clé du métabolisme du HDL-cholestérol. L'inhibition de la CETP est susceptible d'augmenter le HDL-cholestérol de manière significative, de modifier la distribution des lipoprotéines et de diminuer l'athérosclérose chez l'animal. L'association du torcetrapib à raison de 60 mg avec de l'atorvastatine à raison de 10 à 80 mg entraîne une élévation du HDL-cholestérol de 50 % et une baisse du LDL-cholestérol d'environ 70 % [11]. D'autres associations hypolipémiantes sont envisageables, en particulier l'association statine-fibrate qui permettrait de résoudre le traitement des dyslipidémies mixtes athérogènes.

2. – Combinaisons anti-athéroscléreuses

Hormis le tabac, l'association de facteurs de risque la plus fréquente à l'origine de la maladie cardiovasculaire est l'association hyperlipidémie-hypertension. L'association la plus logique lors d'une monoprise semble donc être l'association de deux principes actifs, l'un antihypertenseur, l'autre hypolipémiant, en l'occurrence une statine. Les résultats récents de l'étude ASCOT vont faire discuter cette stratégie. L'association atorvastatine de 10 à 80 mg et amlodipine de 5 à 10 mg par jour a été testée dans une étude récente [13]. Les auteurs

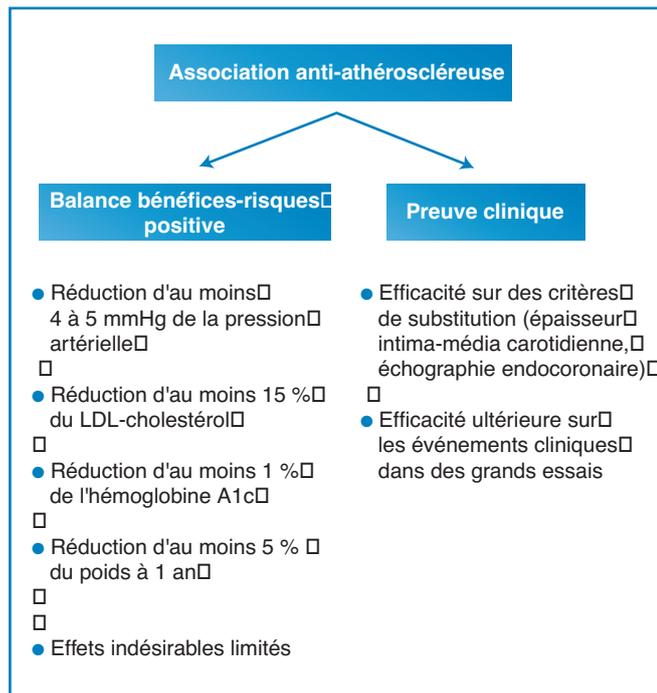


Fig. 3 : Critères à remplir pour la commercialisation d'une approche médicamenteuse combinée vis-à-vis de l'athérosclérose.

de cette étude montrent que les objectifs thérapeutiques sont plus souvent atteints lorsque cette association est prescrite.

Dans le domaine des hypoglycémiant, les résultats des études PROactive et FIELD vont faire discuter l'intérêt des associations thérapeutiques comportant la metformine, la pioglitazone ou le fénofibrate. Une autre approche consiste à associer des principes actifs liés à des mécanismes physiopathologiques différents (fig. 3). Dans une méta-analyse récente, Hennekens *et al.* [12] ont montré l'impact de l'aspirine et de la pravastatine sur le pronostic dans le cadre de la maladie coronaire. Ces auteurs montrent que l'aspirine et la pravastatine ont un effet synergique sur le pronostic cardiovasculaire. D'autres stratégies thérapeutiques combinées sont à attendre au fur et à mesure de la diffusion de nouveaux essais thérapeutiques.

CONCLUSION

Les stratégies thérapeutiques combinées sont en marche. Deux stratégies de prévention sont possibles, mais elles ne sont pas mutuellement exclusives. La première consiste à favoriser la prescription d'un maximum de traitements de prévention secondaire basée sur les antiagrégants plaquet-taires, les bêtabloqueurs, les statines et les IEC. Nous avons montré dans cet article que la pratique est loin de la situation

idéale. La deuxième approche consiste à promouvoir des associations fixes dans le même comprimé de plusieurs principes actifs cohérents sur le plan de la physiopathologie et des effets cliniques. Pour cela, il faudra démontrer l'efficacité réelle de ce type d'association [14]. En effet, chaque principe actif est associé à des effets cliniques positifs et à des effets indésirables liés en particulier à la dose. Par conséquent, il faut privilégier les associations qui ont une cohérence physiopathologique et un effet clinique démontré. Nous ne sommes qu'au début d'une nouvelle ère thérapeutique. ■

Bibliographie

1. FUSTER V, MORENO PR, FAYAD ZA, CORTI R, BADIMON JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 937-54.
2. AMBROSE JA, D'AGATE DJ. Classification of systemic therapies for potential stabilization of the vulnerable plaque to prevent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 379-82.
3. JACKEVICIUS CA, MAMDANI M, TU JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*, 2002; 288: 462-7.
4. WALD NJ, LAW MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ*, 2003; 326: 1 419.
5. ROBINSON JG, MAHESHWARI N. A "poly-portfolio" for secondary prevention: a strategy to reduce subsequent events by up to 97 % over five years. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 373-8.
6. MUKHERJEE D, FANG J, CHETCUTI S, MOSCUCCI M, KLINE-ROGERS E, EAGLE KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004; 109: 745-9.
7. HIPPISEY-COX J, COUPLAND C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ*, 2005; 330: 1 059-63.
8. SPENCER FA, FREDERICK PD, GOLDBERG RJ, GORE JM, TIEFENBRUNN AJ and National Registry of Myocardial Infarction-4 Investigators. Use of combination evidence-based medical therapy prior to acute myocardial infarction (from the National Registry of Myocardial Infarction-4). *Am J Cardiol*, 2005; 96: 922-6.
9. FERRIERES J, CAMBOU JP, CANTET C, AMELINEAU E, GUIZE L. Combined use of statins and antiplatelet agents and survival in patients with ischemic heart disease or stroke. XVI^{es} Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie. 18-21 janvier 2006, Paris. Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 2006 (in press).
10. BHATT DL, TOPOL EJ. Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*, 2004; 148: 263-8.
11. BAYS H, MCKENNEY J, DAVIDSON M. Torcetrapib/atorvastatin combination therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2005; 3: 789-820.
12. HENNEKENS CH, SACKS FM, TONKIN A, JUKEMA JW, BYINGTON RP, PITT B, BERRY DA, BERRY SM, FORD NF, WALKER AJ, NATARAJAN K, SHENG-LIN C, FIEDOREK FT, BELDER R. Additive benefits of pravastatin and aspirin to decrease risks of cardiovascular disease: randomized and observational comparisons of secondary prevention trials and their meta-analyses. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 40-4.
13. DORVAL JF, ANDERSON T, BUTHIEU J, CHAN S, HUTCHISON S, HUYNH T, JOBIN J, LONN E, POIRIER P, TITTLE L, WALLING A, TRAN T, BOUDREAU G, CHARBONNEAU F, GENEST J. Reaching recommended lipid and blood pressure targets with amlodipine/atorvastatin combination in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 249-53.
14. BOGATY P, BROPHY J. Increasing burden of treatment in the acute coronary syndromes: is it justified? *Lancet*, 2003; 361: 1 813-6.