



Sommes-nous prêts à prescrire une *polypill* à nos patients ?

Rev Med Suisse 2012; 8: 2046-51

J. Castioni
V. Mooser
G. Waeber

Dr Julien Castioni
Pr Gérard Waeber
Service de médecine interne
Pr Vincent Mooser
Service de biomédecine
Département des laboratoires
CHUV, 1011 Lausanne
Julien.Castioni@chuv.ch
Gerard.Waeber@chuv.ch
Vincent.Mooser@chuv.ch

Are we ready to prescribe a Polypill to our patients?

The all-in-one pill combination (*Polypill*) of several active components used in primary prevention of cardiovascular disease was a decade ago purposed to reduce the cardiovascular burden by more than 80%. This *Polypill* could be approved before 2013 in United States. Although controversial, it could answer to the worried situation even observed in Switzerland: the adherence to secondary prevention treatments is clearly insufficient and the cardiovascular events remain in the first row of death's causes. This abstract summarize the results from interventional studies who tried to valid this concept as well as the main stakes to be assessed on the medical side before to consider such a similar approach in Switzerland.

L'association de plusieurs composants actifs utilisés en prévention cardiovasculaire, dans un seul comprimé (*polypill*), fut proposée il y a une décennie pour diminuer de 80% l'incidence d'événements cardiovasculaires au sein d'une population. Cette *polypill* pourrait être commercialisée avant 2013 aux Etats-Unis. Bien qu'encore controversée, elle constituerait une réponse au constat dramatique également observé en Suisse: l'adhérence aux traitements de prévention secondaire est clairement insuffisante et les événements cardiovasculaires restent au premier rang des causes de mortalité. Cet article vise à résumer les résultats issus d'études d'intervention qui ont tenté de valider ce concept, ainsi que les principaux enjeux qui doivent être évalués sur le plan médical avant de considérer une éventuelle approche similaire en Suisse.

INTRODUCTION

Brevetée en 2000 par Wald et Law, la notion de *polypill* (*PP*) se définissait alors comme un concept théorique visant à diminuer l'incidence d'événements cardiovasculaires (CV) de 80% au sein d'une population.¹ Les auteurs proposaient à cette fin d'administrer à une population âgée de plus de 55 ans, et indépendamment des facteurs de risque CV (FRCV), un comprimé constitué de plusieurs composants actifs à faible dose (bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique, statine, aspirine et acide folique). Ils pouvaient ainsi théoriquement cumuler l'effet pharmacologique attendu de chaque composant, assurer la large diffusion d'un traitement combiné en une seule prise et faciliter l'adhérence.

Les résultats encourageants des premières études devraient permettre de commercialiser aux Etats-Unis et avant 2013, la *PP* indienne *Polycap* de l'étude TIPS ([tableau 1](#)),² bien que ces résultats ne soient pas tous aussi favorables que ceux anticipés dans la modélisation de Wald et Law.

En Suisse, l'adhérence aux traitements de prévention secondaire est clairement insuffisante ([tableau 2](#)) et les événements CV restent au premier rang des causes de mortalité. La *PP* pourrait théoriquement constituer une réponse partielle à ce déficit d'adhérence thérapeutique. Plusieurs questions ([tableau 3](#)) sont en ce sens abordées dans cet article sur un plan exploratoire.

DISCUSSION

La *polypill* constitue-t-elle une stratégie coût-efficace pertinente dans un pays à haut PIB?

Dans les pays à faible PIB, le rapport coût-efficacité de la *PP* est démontré pour les individus à risque CV élevé.^{3,4} Moins prévalents dans les pays à PIB élevé, les événements CV constituent toujours la première cause de mortalité. En 2009 en Suisse, 36% des causes de mortalité sont d'origine CV, soit 22 228 décès.⁵



Tableau 1. Etudes parues sur la polypill: composition, population et résultats

Etudes (lieux)	Prévention ^a	Composition (mg)					N	Population					Résultats		
								Age (ans)	Age moyen (ans)	TA syst/diast moyenne (mmHg)	LDL moyen (mmol/l)	Suivi (mois)	Diminution en valeur absolue		Diminution du risque relatif (%)
													TA (mmHg)	LDL (mmol/l)	
Modélisation de Wald ² (GB)	Primaire	Asa 75	Sim 40	3 antihypertenseurs à demi-dose et acide folique 0,8 mg			4000	≥ 55	–	150/90	4,8	–	20/11	1,8	80/88/80
PPT1 ²⁰ (GB)	Primaire hr	–	Sim 40	Los 25	Aml 5	HCTZ 12,5	86	> 50	59	143/86 ^c	3,7 ^c	3	17,9/9,8	1,4	-/72/64
TIPS ²¹ (Inde)	Primaire br	Asa 100	Sim 20	Ram 5	At 50	HCTZ 12,5	2053	45-80	54	134/85	3,0	3	7,6/5,6	0,7	55/62/48
TIPS-2 (K) ²² (Inde)	Primaire hr, secondaire	Asa 200	Sim 40	Ram 10	At 100	HCTZ 25	518	≥ 40	57	144/87	2,3	2	12/7,5	0,99	54-60/69/57
WHO ²³ (Sri-Lanka)	Primaire hr	Asa 75	Sim 40	Ram 10	–	HCTZ 12,5	216	≥ 40 ^d	59	165/- ^e	5,9 (chol total)	3	26/-	1 (chol total)	–
Poly-Iran ²⁴ (Iran)	Primaire br	Asa 81	Ato 20	Lis 10	–	HCTZ 12,5	475	50-79 ^f	59	127/79	3	12	4,5/1,6	0,46	69/66/79
PILL ²⁵ (SPACE) ^g	Primaire hr	Asa 75	Sim 20	Ena 2,5	–	HCTZ 12,5	345	≥ 18	61	134/81	3,7	4	9,9/5,3	0,8	60/60/56

^a La notion de haut risque (hr) (vs bas risque (br)) est définie comme suit: ≥ 5%/10 ans selon SCORE et ≥ 20%/10 ans selon FRS (Framingham risk score).
^b MCV: maladie cardiovasculaire; MC: maladie coronarienne; AVC: accident vasculaire cérébral.
^c Valeurs obtenues après douze semaines de traitement par placebo auprès des patients 100% traités à l'inclusion par simvastatine, bendrofluazide et amlodipine.
^d ≥ 50 ans si de sexe féminin.
^e Tension artérielle diastolique non publiée.
^f 55-79 ans si de sexe féminin.
^g SPACE regroupe différents pays: Australie, Nouvelle-Zélande, Brésil, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Etats-Unis.
 Aml: amlodipine; Asa: aspirine; At: aténolol; Ato: atorvastatine; chol: cholestérol; diast: diastolique; Ena: énalapril; HCTZ: hydrochlorothiazide; Lis: lisinopril; Los: losartan; Ram: ramipril; Sim: simvastatine; syst: systolique; TA: tension artérielle.

Une modélisation hollandaise juge la *PP* coût-efficace en prévention primaire pour les individus à risque CV élevé.⁶ Elle démontre que la composition la plus favorable comprend une double dose de statine, mais pas d'aspirine. Une modélisation américaine évalue également positivement la *PP*.⁷

Alors que ces deux modélisations récentes semblent indiquer également un rapport coût-efficacité positif dans des pays à PIB élevé, il est nécessaire d'attendre

les résultats d'études multicentriques et prospectives comme UMPIRE⁸ pour le confirmer.

L'approche populationnelle est-elle un concept erroné à l'heure de la médecine personnalisée?

Alors que la médecine personnalisée, potentiellement soutenue par des profils génétiques individuels, met en œuvre toujours plus de moyens de prédiction individuelle du risque CV (anomalies électrocardiographiques, score de

Tableau 2. Adhérence au traitement cardiovasculaire en prévention secondaire d'une maladie coronarienne

	COLAUSA ^a	PURE ²⁶	EUROASPIRE III ²⁷	WHO-PREMISE ²⁸	Méta-analyse ²⁹	NANHES 2007-2008 ³⁰
	Lausanne	Canada, Suède et Emirats Arabes Unis	22 pays européens	10 pays à faible et moyen PIB	USA, Canada, Ecosse, Danemark et Australie	USA
N	397	841	8966 ^b	8483	13 359-63 354	592
Aspirine	62%	62%	91%	81%	65%	45%
Bêta-bloquants	33%	40%	80%	48%	62%	^c
IEC/ARA^d	36%	50%	71%	40%	70%	^c
Statines	43%	66%	78%	20%	76%	65%

^a Données non publiées.
^b Seuls 8483 (64,3%) des 13 935 patients ont accepté d'effectuer un entretien pour évaluer leur adhérence au traitement, créant un biais de sélection.
^c Adhérence à 88% pour les antihypertenseurs sans spécification de la classe.
^d IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion; ARA: antagonistes du récepteur à l'angiotensine.



Tableau 3. Polypill (PP) en Suisse: questions d'actualité

1. La PP constitue-t-elle une stratégie coût-efficace intéressante dans un pays à haut PIB?
2. L'approche populationnelle est-elle un concept erroné à l'heure de la médecine personnalisée?
3. Est-ce adéquat d'imaginer médicaliser des individus asymptomatiques à si large échelle?
4. Rassurante, la PP donne-t-elle le feu vert aux excès alimentaires ou offre-t-elle au contraire une ceinture de sécurité?
5. Quelle est la composition optimale de la PP?
6. Hypotension, myalgies et autres maux: comment appréhender les effets secondaires?
7. La PP doit-elle être prescrite sur ordonnance ou vendue en libre accès?

calcification coronarienne, mesure de l'intima media carotidienne, etc.), la PP représente à l'inverse une approche populationnelle et impersonnelle. Malgré tout, elle pourrait être considérée comme le premier échelon médicamenteux de la prévention CV primaire. En cas de symptômes CV ou d'effets secondaires, elle cède alors logiquement sa place à l'approche individuelle. Paradoxalement, la préparation d'une PP unique pour la prévention secondaire semble difficile à concevoir en raison de la nécessité d'individualiser un tel traitement et devrait se décliner en différents dosages.

Une approche populationnelle a peut-être sa place en prévention primaire dans un pays à haut PIB, mais semble plus difficilement applicable en prévention secondaire, car le traitement doit être individualisé.

Est-ce adéquat d'imaginer médicaliser des individus asymptomatiques à si large échelle?

La PP conduit à médicaliser la population. Considérant qu'une partie importante de la population ne s'astreint pas à l'évaluation personnelle d'un risque CV, et puisque la prédiction du risque CV en fonction de l'âge uniquement semble proche d'être aussi efficace que l'analyse complète des FRCV selon une modélisation,⁹ la PP simplifierait le dépistage au maximum. Grâce au seul critère de l'âge, elle permettrait de traiter préventivement une grande partie de la population à risque CV faible à moyen qui, au vu du nombre, constitue le réservoir le plus important des patients avec événement CV. Le suivi régulier et exigeant de valeurs anormales ne serait plus nécessaire.

Or, selon les détracteurs de la PP, l'individu asymptomatique a besoin d'avoir une perception du risque mesurée par les FRCV pour adhérer à un traitement préventif. Une méta-analyse¹⁰ semble leur donner raison en démontrant que l'information du risque CV aux patients, si elle est régulièrement répétée, est un outil qui favorise l'adhérence et par conséquent la diminution du risque CV. Il reste à établir que l'information n'est pas faussement rassurante lorsque le risque CV est bas.

L'administration d'une PP en fonction de l'âge uniquement médicalise une population asymptomatique avec le risque de réduire la perception du risque et des mesures de prévention usuelles.

Rassurante, la polypill donne-t-elle le feu vert aux excès alimentaires ou offre-t-elle au contraire une ceinture de sécurité?

La prise de la PP peut être faussement interprétée comme la réponse unique au risque CV. Elle pourrait en effet s'inscrire en faux par rapport aux stratégies de prévention populationnelle telles qu'elles existent en Suisse pour l'exercice ou contre le tabac, en confortant le patient dans un comportement alimentaire ou toxicologique à risque. Or, une étude récente montre par exemple que la prise de statines améliore les habitudes alimentaires, et non l'inverse.¹¹ Là encore, la qualité de l'information est primordiale: la PP doit en effet être vue comme une ceinture de sécurité qui, seule, ne prévient pas les accidents, mais en diminue l'ampleur!¹² L'individu «chauffard», habituellement peu enclin à abandonner ses mauvaises habitudes, y serait incité dès l'âge de 55 ans par la prise quotidienne de la PP, laquelle fonctionnerait ainsi à l'instar de la petite sonnerie qui rappelle dans la voiture l'absence de ceinture attachée. Cet individu pourrait ainsi adhérer à une meilleure hygiène de vie, mû par l'impact psychologique que représenterait pour lui la nécessité de prendre la PP selon son âge. A noter que prises seules, les mesures d'hygiène de vie sont chères et ont des impacts limités sur les événements CV.¹³

Or, même si la PP peut fonctionner comme une ceinture de sécurité, sa promotion ne doit en aucun cas précéder celle des mesures d'hygiène de vie. Elle entre avec ces stratégies dans un rapport non pas de concurrence, mais de complémentarité.

Quelle est la composition optimale de la polypill?

Les *bêta-bloquants* (BB) sont d'utilisation controversée en prévention primaire en raison du faible effet antihypertenseur, du risque faible d'induire une altération de l'homéostasie du glucose et d'un effet protecteur limité pour la survenue d'AVC en comparaison avec les anticalciques. En outre, ils peuvent être mal tolérés par les patients durant l'effort physique. Ils restent cependant indispensables en prévention secondaire.

Les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion* pourraient éventuellement être remplacés par des *antagonistes du récepteur à l'angiotensine* en raison des plus faibles effets secondaires (par exemple: toux).

Les *diurétiques* tels que le chlortalidone (préféré à l'hydrochlorothiazide) ou l'indapamide sont évoqués en raison des effets moins délétères sur l'homéostasie du glucose, des lipides et de la kaliémie.

Les *statines* ont un coût-efficacité en prévention secondaire bien établi. En prévention primaire, les éventuels effets secondaires, tels que la myopathie et le risque très modéré pro-diabétogène reconnu récemment, maintiennent le débat ouvert.¹⁴

L'*aspirine* semble moins indiquée en prévention primaire des événements CV, car le rapport risque-bénéfice est incertain en raison des hémorragies digestives occasionnées.¹⁵ Ce rapport pourrait changer en fonction du développement d'une forme enrobée susceptible de causer moins d'hémor-

Tableau 4. Etudes parues sur la polypill (PP): effets indésirables, taux d'arrêt et adhérence de la PP en comparaison au placebo (pl) ou à des soins standards (ss)

Etudes (lieux)	Effets indésirables totaux (%)		Taux d'arrêt (%)		Adhérence (%)	
	Polypill	Placebo ^{pl} ou soins standards ^{ss}	Polypill	Placebo ^{pl} ou soins standards ^{ss}	Polypill	Placebo ^{pl} ou soins standards ^{ss}
Modélisation de Wald ²	8 à 15 ^a	–	2	–	–	–
PPT I ²⁰	29	13 ^{pl}	0	2 ^{pl}	85	85 ^{pl}
TIPS ²¹	– ^b	– ^b	16	10-23 ^{ss}	–	–
TIPS-2(K) ²²	– ^c	– ^c	14	–	–	–
WHO ²³	– ^d	– ^d	14	7 ^{ss}	–	–
Poly-Iran ²⁴	–	–	32	22	65-70 ^a	65-70 ^a
PILL ²⁵	58	42 ^{pl}	23	18 ^{pl}	82	86 ^{pl}

– Valeurs non reportées.

^a Valeurs estimées par les auteurs.

^b Effets indésirables totaux non reportés contrairement à la fréquence cumulative d'effets secondaires: épigastralgies (PP 1%, ss 1-3%), toux (PP 5%, ss 1-7%), vertiges et/ou hypotension (PP 2%, ss 1-3%), etc.

^c Effets indésirables totaux non reportés; environ 9% des patients ont été exclus en raison d'effets indésirables pendant les 10 à 30 jours de run-in qui ont précédé la randomisation et pendant lesquels ils ont reçu la PP.

^d Effets indésirables totaux non reportés contrairement à la fréquence cumulative d'effets secondaires: épigastralgies (PP 16%, ss 19%), douleurs musculosquelettiques (PP 27%, ss 28%), etc.

ragies digestives. L'aspirine conserve son indication formelle en prévention secondaire des maladies CV et pourrait devenir incontournable dans la prévention des maladies oncologiques.¹⁶

L'acide folique n'est plus d'actualité pour la prévention CV.¹⁷

D'autres composants pourraient théoriquement être inclus dans la PP comme les *anticalciques* (amlodipine dans la nouvelle formulation de la PP de Wald), la *vitamine D* (étudiée dans l'étude TIPS-3)¹⁸ et la *mélatonine*. Le concept d'une PP de deuxième génération est émergent. Elle ciblerait une population vieillissante pour prévenir plusieurs maladies en associant la metformine (prévention du diabète et de certains cancers), l'aspirine (prévention de certains cancers et de leurs métastases), les vitamines B6, B9, B12 (prévention de maladies neurodégénératives et vasculaires)¹⁹ et la vitamine D (prévention de maladies CV et de l'ostéoporose fracturaire).

La composition de la PP n'est pas unique et définitive. Plusieurs PP sont proposées, qu'elles soient CV, métaboliques, anticancers ou neuroprotectrices. Une remise en question constante et de nombreuses études sont nécessaires.

Hypotension, myalgies et autres maux: comment appréhender les effets secondaires?

Les effets secondaires constituent l'une des grandes limitations à l'éventuelle prescription d'une PP en prévention primaire de part leur fréquence d'apparition chez les personnes asymptomatiques (tableau 4). Bien que parfois très élevée dans l'absolu, cette fréquence est moins alarmante lorsqu'elle est comparée au placebo. Elle peut même être davantage relativisée encore, puisque la plupart des effets secondaires apparaissent dès les premières semaines (hypotension, myalgies, vertiges, etc.) et sont réversibles à

l'arrêt de la PP. Il pourrait être difficile de savoir quel composant est responsable de quel effet secondaire. Ainsi, un seul effet secondaire peut amener le patient à refuser l'ensemble des composants. Les prochaines études nous fourniront de précieuses informations.

Alors que l'apparition d'effets secondaires est indéniable, ils sont pour la plupart bénins, connus et réversibles à l'arrêt de la PP.

La polypill doit-elle être prescrite sur ordonnance ou vendue en libre accès?

Le libre accès à la PP, principalement en pharmacie, permettrait de toucher la partie de la population de plus de 55 ans qui fréquente peu un médecin traitant. Dans ce cas, le rôle du pharmacien est fondamental: après un entretien, celui-ci exclut d'éventuelles contre-indications, fait des recommandations d'hygiène de vie et préconise à chaque patient un contrôle chez un médecin en cas d'effets secondaires. L'intérêt d'un libre accès est séduisant en raison de l'abaissement des coûts de la santé induit par l'absence de consultation médicale et la rationalisation du suivi. Cet argument se trouverait encore renforcé si la PP devait ne pas être soumise à une franchise annuelle, voire si elle était gratuite dans le cadre d'une approche populationnelle. Cette approche pourrait soulager les médecins de premier recours, dont la pénurie est actuellement notoire. Toutefois, il s'agit d'une stratégie potentiellement dangereuse, si elle s'accompagne de messages faussement rassurants élaborés hors du cadre médical.

Le libre accès à la PP permettrait de traiter préventivement les individus sans suivi médical, de diminuer le coût d'un tel traitement et possiblement d'en favoriser



l'adhérence. Il place le pharmacien dans une position clé. Ceci pourrait toutefois représenter une opportunité manquée d'assurer un précieux suivi, personnalisé, par le médecin de premier recours.

tervention (primaire ou secondaire), pourrait être un instrument complémentaire et prometteur dans la lutte contre l'épidémie d'événements CV. Il subsiste de nombreuses questions non résolues avant son adoption qui doit s'accompagner d'une solide information relative à l'hygiène de vie, et d'outils spécifiques pour optimiser l'adhérence. ■

CONCLUSION

L'approche individuelle (par la mesure des FRCV et de l'estimation du risque CV) actuelle est encore insuffisante dans la prévention primaire des événements CV. L'adhérence thérapeutique en prévention secondaire est également insatisfaisante. Dans les deux situations, une approche populationnelle par la prise d'une *PP* de première génération, de composition différente selon le degré d'in-

Implication pratique

➤ En Suisse, l'adhérence aux traitements de prévention secondaire est catastrophique et les événements CV restent au premier rang des causes de mortalité. La *polypill* pourrait constituer une réponse à ce constat dramatique

Bibliographie

- 1 ** Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419-23.
- 2 Yusuf S, personal communication, WCC meeting, Dubai, 19 avril 2012.
- 3 Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: A cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368:679-86.
- 4 Franco OH, Steyerberg EW, de Laet C. The polypill: At what price would it become cost effective? *J Epidemiol Community Health* 2006;60:213-7.
- 5 Communiqué de presse. OFS 2010. www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/22/press.Document.135840.pdf. Accessed Sept 4, 2012.
- 6 * Van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, et al. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: Cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open* 2011;1:e000363.
- 7 Muntner P, Mann D, Wildman RP, et al. Projected impact of polypill use among US adults: Medication use, cardiovascular risk reduction, and side effects. *Am Heart J* 2011;161:719-25.
- 8 UMPIRE: use of a multidrug pill in reducing cardiovascular events. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01057537>. Accessed Sept 4, 2012.
- 9 * Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age. *PLoS One* 2011;6:e18742.
- 10 Sheridan SL, et al. Cardiovascular health intervention research and translation network work group on global coronary heart disease risk. The effect of giving global coronary risk information to adults: A systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:230-9.
- 11 Lytsy P, Burell G, Westerling R. Cardiovascular risk factor assessments and health behaviours in patients using statins compared to a non-treated population. *Int J Behav Med* 2012;19:134-42.
- 12 * Green LW. Prospects and possible pitfalls of a preventive Polypill: Confessions of a health promotion convert. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:S4-9.
- 13 Ebrahim S, Taylor F, Ward K, et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD001561.
- 14 * Redberg RF, Katz MH. Healthy men should not take statins. *JAMA* 2012;307:1491-2.
- 15 * De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;307:2286-94.
- 16 Chan AT, Cook NR. Are we ready to recommend aspirin for cancer prevention? *Lancet* 2012;379:1569-71.
- 17 Clarke R, et al. B-Vitamin treatment trialists' coll. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-31.
- 18 The International Polycap Study 3 (TIPS-3). Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646437>. Accessed Sept 4, 2012.
- 19 De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27:592-600.
- 20 Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over. *PLoS One* 2012;7:e41297.
- 21 Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Indian polycap study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): A phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341-51.
- 22 Yusuf S, Pais P, Sigamani A, et al. Comparison of risk factor reduction and tolerability of a full-dose polypill (with potassium) versus low-dose polypill (Polycap) in individuals at high risk of cardiovascular diseases: The second Indian Polycap study (TIPS-2) Investigators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:463-71.
- 23 Soliman ES, Mendis S, Dissanayake WP, et al. A Polypill for primary prevention of cardiovascular disease: A feasibility study of the World Health Organization. *Trials* 2011;12:3.
- 24 Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy (polypill) on cardiovascular risk factors. *Int J Clin Pract* 2010; 64:1220-7.
- 25 PILL Collaborative Group. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill (Polypill) in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One* 2011;6:e19857.
- 26 Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): A prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378: 1231-43.
- 27 Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121-37.
- 28 Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, et al. WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ* 2005;83:820-9.
- 29 Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882-7.
- 30 Muntner P, Mann D, Wildman RP, et al. Projected impact of polypill use among US adults: Medication use, cardiovascular risk reduction, and side effects. *Am Heart J* 2011;161:719-25.

* à lire

** à lire absolument