

Université ABOU BAKR BELKAID Tlemcen

Faculté de médecine

Département de médecine

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de docteur en médecine

Thème

La prévention cardiovasculaire en 2022 :

Une mise au point

Présenté par :

- **MOUHADJER Malika**
- **HORR Fatma Zohra**
- **MOUAOUED Amel**
- **NOUH Salima**

Encadrant : Pr . MOUSSAOUI Fethi

Année universitaire 2021-2022

Table des matières

1	PREAMBULE	8	3.3	MODIFICATEURS POTENTIELS DE RISQUE	36
2	INTRODUCTION :	9	3.3.1	Facteurs psychosociaux	36
2.1	DEFINITIONS ET JUSTIFICATIONS	10	3.3.2	L'origine ethnique	37
2.2	DEVELOPPEMENT	11	3.3.3	Imagerie	37
2.3	RAPPORT COUT EFFICACITE.....	11	3.3.3.1	Calcium des artères coronaires	37
2.4	QUOI DE NEUF ?.....	11	3.3.3.2	Coronarographie par tomographie de contraste	37
3	FACTEURS DE RISQUE ET CONDITIONS		3.3.3.3	Echographie des artères carotides	38
CLINIQUES	11		3.3.3.4	Rigidité artérielle	38
3.1	POPULATION CIBLE POUR L'ÉVALUATION DE RISQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES.....	11	3.3.3.5	Indice bras-cheville.....	38
3.2	FACTEURS DE RISQUES ET LEUR CLASSIFICATION ...	12	3.3.3.6	Echocardiographie.....	38
3.2.1	Facteurs de risque.....	12	3.3.4	Fragilité	38
3.2.1.1	Cholestérol	12	3.3.5	Les antécédents familiaux	39
3.2.1.2	Pression artérielle.....	18	3.3.6	Hérédité	39
3.2.1.3	Tabagisme	18	3.3.7	Facteurs socio-économiques	39
3.2.1.4	Diabète sucré	18	3.3.8	Exposition environnementale.....	39
3.2.1.5	Adiposité	18	3.3.9	Biomarqueurs sanguins et urinaires	40
3.2.2	Sexe et genre et leur impact sur la santé	19	3.3.10	Composition du corps.....	40
3.2.3	Classification des risques des maladies cardiovasculaires.....	19	3.3.10.1	Quel indice d'obésité est le meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire ?.....	40
3.2.3.1	Une approche progressive pour le traitement des FDR et l'intensification du traitement	20	3.3.10.2	Reclassification des risques	40
3.2.3.2	Estimation des risques chez les sujets en bon état de santé apparente	20	3.3.10.3	Évaluation des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires chez les sujets obèses	41
3.2.3.3	Traduction du risque des maladies cardiovasculaires en un traitement seuil.....	27	3.4	AFFECTIONS CLINIQUES	41
3.2.3.4	Estimation de risque et traitement des FDR chez les personnes en bon état de santé apparente âgées entre 50-69 ans	30	3.4.1	Insuffisance rénale chronique	42
3.2.3.5	Estimation des risques et l'estimation du traitement des FDR chez les sujets en bon état de santé apparente d'âge ≥ 70 ans.....	30	3.4.2	Fibrillation auriculaire	42
3.2.3.6	L'estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les sujets en bon état de santé apparente < 50 ans	31	3.4.3	L'insuffisance cardiaque.....	43
3.2.3.7	L'estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les sujets qui ont des maladies cardiovasculaires établies.....	32	3.4.4	Cancer	43
3.2.3.8	Estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les sujets atteints du diabète sucré type 2	32	3.4.4.1	Diagnostic et dépistage	43
3.2.3.9	Estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les personnes atteint de diabète sucré type 1	34	3.4.4.2	Prévention de la cardiotoxicité et des facteurs de risque cardiovasculaire	44
3.2.4	Les liens entre les risques de maladies cardiovasculaires.....	35	3.4.5	Maladie pulmonaire obstructive chronique.....	45
			3.4.6	Maladies inflammatoires	46
			3.4.7	Infections (virus de l'immunodéficience humaine, grippe, parodontite)	46
			3.4.8	Migraine.....	46
			3.4.9	Troubles du sommeil et apnée obstructive du sommeil	47
			3.4.10	Troubles mentaux.....	47
			3.4.11	La stéatose hépatique non alcoolique	48
			3.4.12	Affections spécifiques au sexe.....	48
			3.4.12.1	Affections obstétriques	48
			3.4.12.2	Conditions non obstétricales.....	48
			3.4.12.3	Dysfonctionnement érectile	48
4	FACTEURS DE RISQUE ET LES INTERVENTIONS A L'ÉCHELLE INDIVIDUELLE	49	4	FACTEURS DE RISQUE ET LES INTERVENTIONS A L'ÉCHELLE INDIVIDUELLE	49
4.1	RECOMMANDATION DU TRAITEMENT, CLASSES, GRADES ET LIBERTÉ DE CHOIX.....	49	4.1	RECOMMANDATION DU TRAITEMENT, CLASSES, GRADES ET LIBERTÉ DE CHOIX.....	49

4.2	OPTIMISATION DE LA GESTION DES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES	49	4.6.2.3	Cholestérol à lipoprotéines de haute densité	62
4.2.1	Les objectifs de la communication clinicien-patient	49	4.6.3	Stratégies de contrôle des dyslipidémies	62
4.2.2	Comment améliorer la motivation ?	49	4.6.3.1	Stratégies de contrôle du cholestérol à lipoprotéines de basse densité	62
4.2.3	Optimisation de l'adhérence au traitement	49	4.6.3.1.1	Modification du régime alimentaire et du mode de vie	62
4.2.4	Objectifs du traitement	51	4.6.3.1.2	Médicaments pour le traitement des dyslipidémies.	62
4.3	OPTIMISATION DU MODE DE VIE	51	4.6.3.1.3	Statine	64
4.3.1	Activité physique et exercice	51	4.6.3.1.3.1	Effets indésirables, interactions et adhésion au traitement par les statines.....	64
4.3.1.1	Prescription de l'activité physique	51	4.6.3.1.4	Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe).....	65
4.3.1.2	Activité physique aérobic	51	4.6.3.1.5	Inhibiteurs de la pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9	65
4.3.1.3	Exercice sportive de résistance	52	4.6.3.2	Stratégies de contrôle des triglycérides plasmatiques.....	66
4.3.1.4	Comportement sédentaire	52	4.6.3.2.1	Fibrates.....	66
4.3.2	Nutrition et alcool	52	4.6.4	Les groupes importants	66
4.3.2.1	Acides gras.....	53	4.6.4.1	Femmes	66
4.3.2.2	Minéraux et vitamines	53	4.6.4.2	Patients plus âgés (≥70 ans)	66
4.3.2.3	Fibres	53	4.6.4.3	Diabète sucré.....	67
4.3.2.4	Aliments spécifiques et groupes d'aliments	54	4.6.4.4	Insuffisance rénale chronique	68
4.3.2.4.1	Fruits, légumes et légumes secs :....	54	4.6.4.5	Hypercholestérolémie familiale	68
4.3.2.4.2	Noix	54	4.7	TENSION ARTERIELLE	69
4.3.2.4.3	La viande	54	4.7.1	Définition et classification de l'hypertension	69
4.3.2.4.4	Le poisson et les suppléments d'huile de poisson	54	4.7.2	Mesure de la pression artérielle	69
4.3.2.4.5	Boissons alcoolisées	55	4.7.2.1	Mesure de la pression artérielle au cabinet	69
4.3.2.4.6	Boissons gazeuses et sucre	55	4.7.2.2	Mesure automatisée de la pression artérielle au cabinet sans surveillance	69
4.3.2.4.7	Le café	55	4.7.2.3	Mesure ambulatoire de la pression artérielle	69
4.3.2.4.8	Aliments fonctionnels	55	4.7.2.4	Mesure de la pression artérielle à domicile	71
4.3.2.4.9	Modèles d'alimentation	56	4.7.3	Dépistage et diagnostic de l'hypertension artérielle.....	71
4.3.3	Poids et composition corporelle	56	4.7.3.1	Hypertension artérielle de blouse blanche et hypertension artérielle masquée	71
4.3.3.1	Objectifs et modalités du traitement ..	56	4.7.4	Évaluation clinique et stratification du risque chez les patients hypertendus	72
4.3.3.2	Régimes pour la perte de poids.....	56	4.7.5	Traitement de l'hypertension	73
4.4	BIEN-ETRE MENTAL ET LES INTERVENTIONS PSYCHOSOCIALES	57	4.7.5.1	Interventions liées au mode de vie pour abaisser la pression artérielle et/ou réduire le risque cardiovasculaire	73
4.5	INTERVENTIONS SUR LE TABAGISME	58	4.7.5.2	Initiation de traitement médicamenteux	73
4.5.1	Sevrage tabagique.....	58	4.7.5.3	Objectifs thérapeutiques de traitement de l'HTA	73
4.5.2	Interventions médicamenteuses fondées sur des données probantes.....	58			
4.5.2.1	Cigarettes électroniques	60			
4.6	LIPIDES	60			
4.6.1	Dosage des lipides et lipoprotéines	60			
4.6.1.1	Dosage à jeun et non à jeun	60			
4.6.1.2	Dosage du cholestérol à lipoprotéines de basse densité	61			
4.6.1.3	Cholestérol non HDL.....	61			
4.6.1.4	Apolipoprotéine B	61			
4.6.2	Définir les objectifs en matière de lipides	61			
4.6.2.1	Objectifs des LDL-cholestérol	61			
4.6.2.2	Lipoprotéines riches en triglycérides et leur répercussion	62			

4.7.5.3.1 Objectifs de pression artérielle selon la MAPA et la mesure de la pression artérielle à domicile	76	6.4 ARTERIOPATHIES DES MEMBRES INFERIEURE	89
4.7.5.4 Traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle	76	6.5 INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	90
4.7.6 Hypertension artérielle résistante	76	6.6 FIBRILLATION ATRIALE	91
4.7.7 Prise en charge de l'hypertension artérielle chez la femme	77	6.7 MULTIMORBIDITE	92
4.7.8 Durée du traitement et de suivi	77	7 MESSAGES CLES	93
4.8 DIABETE SUCRE	77	8 LACUNES DANS LES PREUVES	97
4.8.1 Principaux concepts de facteurs de risque et les nouveaux paradigmes	77	9 MESSAGE DES GUIDELINES (A FAIRE ET A NE PAS FAIRE)	100
4.8.1.1 Intervention sur le mode de vie	77	10 INDICATEURS DE QUALITE	105
4.8.1.2 Contrôle glycémique	77	11 DONNEES SUPPLEMENTAIRES	106
4.8.1.3 Nouvelles classes des médicaments antidiabétiques : avantages sur la maladie cardiovasculaire	79	12 INFORMATIONS SUR L'AUTEUR	106
4.8.2 Le diabète sucré de type 1	80	13 ANNEXE	106
4.9 TRAITEMENT ANTI THROMBOTIQUE	80	14 REFERENCES	107
4.9.1 Traitement anti thrombotique chez les individus sans maladie athérosclérotique	80		
4.9.2 Traitement antithrombotique chez les individus atteints de maladie athérosclérotique établie	81		
4.9.3 Inhibiteurs de la pompe à protons	81		
4.10 TRAITEMENT ANTI INFLAMMATOIRE	81		
4.11 REHABILITATION CARDIAQUE ET PROGRAMMES DE PREVENTION	82		
5 LES INTERVENTIONS POLITIQUES AU NIVEAU DE LA POPULATION	83		
5.1 LES APPROCHES DE LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES AU NIVEAU DE LA POPULATION	83		
5.2 INTERVENTIONS SPECIFIQUES SUR LES FACTEURS DE RISQUE AU NIVEAU DE LA POPULATION	84		
5.2.1 Activité physique	84		
5.2.2 Régime alimentaire	84		
5.2.3 Tabagisme et consommation de tabac	84		
5.2.4 Alcool	84		
5.3 ENVIRONNEMENT, POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET LES CHANGEMENTS CLIMATIQUES	84		
5.3.1 Changement climatique	85		
5.4 IMPLICATIONS POUR LA POLITIQUE DE SANTE PUBLIQUE ET LA SENSIBILISATION AU NIVEAU GOUVERNEMENTAL ET NON GOUVERNEMENTALE	85		
6 GESTION SPECIFIQUE DE RISQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES	85		
6.1 CORONAROPATHIES	85		
6.2 INSUFFISANCE CARDIAQUE	86		
6.3 MALADIES VASCULAIRES CEREBRALES	88		

RECOMMANDATIONS

Recommandations pour l'évaluation des risque CV

Recommandations pour l'estimation de risque CV

Recommandations pour les liens entre les risques CV

Recommandations pour les modificateurs des risques CV

CV

Recommandations pour les risques des maladies

cardiovasculaires liés à la pollution atmosphérique

Recommandation pour l'évaluation des maladies CV

dans des conditions cliniques spécifiques

Recommandations pour l'activité physique

Recommandation pour la nutrition et l'alcoolisme

Recommandations pour le poids corporel

Recommandation pour la santé mentale et les

interventions psychosociales à l'échelle individuelle

Recommandations pour les stratégies d'interventions

sur le tabagisme

Recommandations pour les objectifs de LDL

cholestérol

Recommandations pharmacologiques pour le LDL

cholestérol chez les patients < 70 ans

Recommandations pour le traitement médicamenteux

chez les patients atteints de l'hypertriglycéridémie

Recommandations pour le traitement des

dyslipidémies chez les patients âgés ≥ 70 ans

Recommandations pour le traitement de dyslipidémie

associée au diabète sucré.

Recommandations pour l'équilibre lipidique chez les

patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère

à modérée

Sommaire des recommandations de la gestion clinique

de l'hypertension artérielle

Recommandations de traitement chez les patients

atteints de diabète sucré

Recommandations pour le traitement anti thrombotique

Recommandations pour le traitement anti-inflammatoire

Recommandations pour la réhabilitation cardiaque

Recommandations pour les interventions politiques au niveau de la population

Recommandations pour les patients atteints de coronaropathies

Recommandations concernant les interventions pharmacologiques et non pharmacologiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique (NYHA 2-4) a fraction d'éjection réduite (FEVG < 40 %) qui ont des bénéfices prouvés sur les résultats cliniques en considérant la morbidité et la mortalité cardiaque

Recommandations pour les patients atteints des maladies vasculaires cérébrales

Recommandation pour les patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs : meilleure thérapie médicale

Recommandations pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique : meilleure thérapie médicale

Recommandations pour les interventions sur le mode de vie et la gestion des facteurs de risques et des maladies concomitantes chez les patients atteints de fibrillation atriale

Figure 10 : Estimation de la variation en pourcentage du risque de maladie coronarienne associée à des substitutions iso caloriques de graisses saturées à d'autres types de graisses ou d'hydrate de carbone. 55

Figure 11 : Bénéfice on terme d'espérance de vie des MCVAS suite au sevrage tabagique chez les personnes apparemment en bonne santé, on fonctions des facteurs de risque suivants : âge, sexe, pression artérielle systolique et Non HDL-C. 59

Figure 12 : La moyenne de Nombre d'années sans maladie cardiovasculaire gagnées par réduction de 1mmol/L (40 mg/dL) de LDL-C chez des personnes apparemment en bonne santé. 63

Figure 13 : Réductions attendues de LDL cholestérol suite aux thérapies combinées. LDL-C : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; PCSK9 : Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine De Type 9 64

Figure 14 : Dépistage et diagnostic de l'hypertension artérielle. 72

Figure 15 : Bénéfice à vie d'une baisse de 10mmHg de la PAS pour des personnes apparemment en bonne santé, en fonction des facteurs de risque suivants : âge, sexe, tabagisme actuel, PAS, non-HDL cholestérol. Le modèle est actuellement validé pour les pays à risque faible et modéré. 74

Figure 16 : Stratégie de traitement médicamenteux de base pour l'hypertension artérielle. 75

Figures :

Figure 1 : Illustration centrale 10

Figure 2 : Exemples d'une approche par étapes pour la stratification de risque et les options de traitement.... 22

Figure 3 : Tableaux de risque SCORE2 et SCORE 2-OP pour les maladies cardiovasculaires fatales et non fatales (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). 23

Figure 4 : Taux de mortalité cardiovasculaire dans des régions à risque selon l'OMS 27

Figure 5 : Représentation schématique de l'augmentation de seuil du risque dans les 10 ans des maladies cardiovasculaires à travers les différents groupes d'âge..... 28

Figure 6 : Organigramme de risque des maladies cardiovasculaire et de traitement des facteurs de risque chez des personnes apparemment en bonne santé..... 29

Figure 7 : Organigramme de risque cardiovasculaire et de traitement des facteurs de risque chez les patients atteints des maladies athéroscléreuses établies. 30

Figure 8 : Organigramme de risque cardiovasculaire et traitement des facteurs du risque chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 33

Figure 9 : Le rôle des facteurs de risque et des comorbidités dans la fibrillation auriculaire. 44

Tableaux

Tableau 1 : Classes des Recommandations 9

Tableau 2 : Niveaux de preuve 9

Tableau 3 : Nouvelles recommandations et nouveaux concepts révisés 13

Tableau 4 : Catégories des patients et les risques des maladies cardiovasculaires associés..... 21

Tableau 5 : Les catégories de risque CV selon SCORE2 et SCORE2-OP chez les personnes apparemment en bonne santé en fonction de l'âge .. 28

Tableau 6 : Objectifs de traitement pour les différentes catégories des patients 50

Tableau 7 : Classification de l'intensité de l'activité physique et exemples des niveaux d'intensité absolue et relative..... 52

Tableau 8 : Caractéristiques d'un régime sain 54

Tableau 9 : « Conseils très brefs » pour le sevrage tabagique 58

Tableau 10 : les niveaux de non HDL Cholestérol et d'Apo lipoprotéine B correspondants aux objectifs de LDL cholestérol couramment utilisés 60

Tableau 11 : Critères du Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) pour le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale 68

Tableau 12 : Catégories pour la pression artérielle mesurée conventionnellement en position assise au cabinet^a 69

Tableau 13 : Définitions de l'hypertension selon la prise de la pression artérielle au cabinet, en ambulatoire et à domicile	69
Tableau 14 : Facteurs à prendre en considération pour la mesure de la pression artérielle	71
Tableau 15 : Indications pour la mesure de la pression artérielle à domicile ou la mesure ambulatoire de la pression artérielle.....	71
Tableau 16 : Tests de routine pour les patients hypertendus.....	73
Tableau 17 : Caractéristiques des patients qui doivent suspecter une HTA secondaire.....	73
Tableau 18 : Plages cibles recommandées de pression artérielle mesurée en cabinet, la première étape dans tous les groupes est une réduction de la pression artérielle systolique <140mmHg.....	75

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

%FC max : Pourcentage de la fréquence cardiaque maximale

ABC : Meilleure Prise En Charge de Fibrillation Atriale (Atrial fibrillation Better Care)

ACCORD : Action De Contrôler Le Risque Cardiovasculaire Dans Le Diabète (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

ADA : Association Américaine du Diabète

ADVANCE : Action dans le diabète et les maladies vasculaires : évaluation contrôlée de PreterAx et diamicroN-MR (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)

AGMI : Acide Gras Mono insaturé

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMI : Artériopathie Des Membres Inférieurs

AP : Activité Physique

ARA : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine

ARM : Antagoniste Des Récepteurs Minéralocorticoïdes

ARNI : Inhibiteur Du Récepteur De L'angiotensine - Néprilysine

ASCEND : Etude Des Evénements Cardiovasculaires Dans Le Diabète (A Study Of Cardiovascular Events In Diabetes)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

b.i.d. : Bis In Die (Deux Fois Par Jour)

BCC : Bloqueurs des Canaux Calciques

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

bpm : Battements Par Minute

CAC : Calcium D'Artère Coronaire

CANTOS : Etude de résultats de la thérapie Anti Inflammatoire Au Canakinumab sur La Thrombose

CCTA : Angiographie par Tomodensitométrie De Contraste (Contrast computed tomography angiography angioscanner)

CKD-EPI : (Chronic Kidney Disease Epidemiology)

COLCOT : Essai Sur Les Résultats Cardiovasculaires De La Colchicine (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial)

COMPASS : Résultats Cardiovasculaires Pour Les Personnes Utilisant Des Stratégies d'Anticoagulation (Cardiovascular Outcomes For People Using Anticoagulation Strategies)

CCTA : Angiographie par Tomodensitométrie de Contraste

CV : Cardiovasculaire

DAPA-CKD : Dapagliflozine Et Prévention Des Effets Indésirables Dans La Maladie Rénale Chronique (Dapagliflozin And Prevention Of Adverse Outcomes In Chronic Kidney Disease)

DAPT : Double Thérapie Antiplaquettaire

DASH : Approches Diététiques Pour Arrêter L'hypertension (Dietary Approaches To Stop Hypertension)

DCCT : Essai Sur Le Contrôle Et Les Complications Du Diabète (Diabetes Control And Complications Trial)

DE : Dysfonctionnement Erectile

DFG : Débit De Filtration Glomérulaire

DFGe : Débit De Filtration Glomérulaire Estimé

DIAL : Prédiction Prospective De La Durée De Vie Du Diabétique (Diabetes Lifetime-Perspective Prediction)

DS : Diabète Sucré

EAPC : Association Européenne De Cardiologie Préventive (European Association Of Preventive Cardiology)

EAS : Société Européenne D'athérosclérose (European Atherosclerosis Society)

EASD : Association Européenne Pour L'étude Du Diabète (European Association For The Study Of Diabetes)

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

ECG : Electrocardiogramme

E-Cigarettes : Cigarettes Electroniques

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

EIM : Épaisseur Intima-Média

EORP : Programme Européen De Recherche Observationnelle (Euroobservational Research Programme)

EPIC : Investigation Prospective Européenne Sur Le Cancer Et La Nutrition (European Prospective Investigation Into Cancer And Nutrition)

ESC : Société Européenne De Cardiologie (European Society Of Cardiology)

ESH : Société Européenne De l'Hypertension Artérielle (European Society Of Hypertension)

ESVS : Société Européenne De Chirurgie Vasculaire (European Society For Vascular Surgery)

EU : Union Européenne (European Union)

EUROASPIRE : Action Européenne Pour La Prévention Primaire Et Secondaire Par Des Interventions Visant à Réduire Les Evénements (European Action On Secondary And Primary Prevention By Intervention To Reduce Events)

Euroheart : Registres Européens Unifiés Sur L'évaluation Des Soins Cardiaques Et Les Essais Randomisés (European Unified Registries On Heart Care Evaluation And Randomized Trials)

EXPERT : La Prescription D'exercices Dans La Pratique Quotidienne Et L'entraînement À La Réhabilitation (Exercise Prescription In Everyday Practice & Rehabilitation Training)

FA : Fibrillation auriculaire

FEVG : Fraction D'éjection Du Ventricule Gauche

FIDT : Fréquence, Intensité, Durée Et Type D'exercice Physique

GLP-1RA : Les Analogues Du Glucagon-Like Peptide-1

Hba1c : Hémoglobine Glyquée

HDL-C : Cholestérol à lipoprotéines de haute densité

HF : Hypercholestérolémie Familiale

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine

HMOD : Dommages aux Organes médiés par l'Hypertension artérielle

HR : Hasard Ratio

HTA : Hypertension Artérielle

IBC : Index Bras Cheville

IC : Insuffisance Cardiaque

ICC : Inhibiteurs des Canaux Calciques

IDC : Intervalle De Confiance

ICFep : Insuffisance Cardiaque à Fraction D'éjection Préservée

ICFER : Insuffisance Cardiaque à Fraction D'éjection Réduite

ICP : Intervention Coronarienne Percutanée

IDM : Infarctus Aigu Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IL : Interleukine

IMC : Indice De Masse Corporelle

IMPROVE-IT : Réduction Améliorée Des Résultats : Essai International Sur L'efficacité De La Vytorine (Improved Reduction Of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)

INVEST : Etude Internationale Sur Le Verapamil-SR/Trandolapril (International Verapamil-SR/Trandolapril Study)

IQ : Indicateur De Qualité

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRSN : Inhibiteur De Recapture De La Sérotonine Et De La Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif De La Recapture De La Sérotonine

LDL : Lipoprotéine De Basse Densité

LDL-C : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité

LDLR : Récepteur Des Lipoprotéines De Basse Densité

LIFE-CVD : Perspective de L'Espérance de vie dans la Maladie Cardiovasculaire (Lifetime-Perspective Cardiovascular Disease)

LOC : Lésions des Organes Cibles

LoDoCo : Colchicine A Faible Dose (Low-Dose Colchicine)

MAC : Maladie Des Artères Coronaire

MACE : Événements Cardiovasculaires Indésirables Majeurs (Major Adverse Cardiovascular Events)

MAP : Maladie Artérielle Périphérique

MAPA : Mesure Ambulatoire De La Pression Artérielle

MC : Maladie Coronarienne

MCV : Maladies Cardiovasculaires

MCVAS : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse

MET : Équivalent Métabolique De La Tâche (Metabolic Equivalent Of Task)

Mhealth : Soins De Santé Basés Sur Des Dispositifs Mobiles (Mobile Device-Based Healthcare)

MP : Matière Particulaire

MP2.5 : Matière Particulaire<2.5mm

MPAD : Mesure de La Pression Artérielle A Domicile

N/A : Non Applicable

NASH : La Stéatose Hépatique Non Alcoolique

NYHA : New York Heart Association

o.d. : Omni Die (Une Foix Par Jour)

OARS : Questions Ouvertes, Affirmation, Réflexion, Ecoute Et Résumé (Open-Ended Questions, Affirmation, Reflecting Listening, And Summarizing)

OMS : Organisation Mondiale De La Santé

OR : Odds Ratio

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PCSK9 : Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine De Type 9

PPC : La Ventilation En Pression Positive Continue

RAC : Rapport albumine/créatinine

RC : Réhabilitation Cardiaque

RCBE : Réhabilitation Cardiaque Basée Sur L'exercice

REDUCE-IT : Réduction Des Événements Cardiovasculaires Avec L'essai D'intervention Sur L'icosapent Ethylique (Reduction Of Cardiovascular Events With Icosapent Ethylintervention Trial)

REWIND : Recherche D'événements Cardiovasculaires Avec Une Incrétine Hebdomadaire Dans Le Diabète (Researching Cardiovascular Events With A Weekly Incretin In Diabetes)

RPE : Taux D'effort Perçu (Rating Of Perceived Exertion)

RR : Risque Relatif

SAOS : Syndrome D'apnées Obstructives Du Sommeil

Savor-Timi 53 : Evaluation Par La Saxagliptine Des Résultats Vasculaires Enregistrés Chez Les Patients Diabétiques Thrombolysés Dans L'infarctus Du Myocarde (Saxagliptin Assessment Of Vascular Outcomes Recorded In Patients With Diabetes Mellitus Thrombolysis In Myocardial Infarction)

SCA : Syndrome coronarien aigu

SCC : Syndrome Coronarien Chronique

SCORE : Estimation Du Risque Coronarien Systémique (Systemic Coronary Risk Estimation)

SCORE2 : Estimation Du Risque Coronarien Systémique 2 (Systemic Coronary Risk Estimation 2)

SCORE2-OP : Estimation Systématique Du Risque Coronarien 2-Personnes Agées (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons)

SCOT-HEART: Scottish Computed Tomography of The Heart

SGLT2: Co-transporteur Sodium-Glucose De Type 2

SHARP: Étude De La Protection Cardiaque Et Rénale (Study of Heart And Renal Protection)

SMART : Manifestations Secondaires De La Maladie Artérielle (Secondary Manifestations Of Arterial Disease)

SMART : Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste, Et Temporel.

SMART-REACH : Manifestations Secondaires De La Maladie Artérielle-Réduction De L'athérombose Pour Le Maintien De La Santé (Secondary Manifestations Of Arterial Disease-Reduction Of Atherosclerosis For Continued Health)

SPRINT : Essai D'intervention Sur La Pression Artérielle Systolique (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)

SRA : Système Rénine-Angiotensine

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

STAREE : Traitement Aux Statines Pour Réduire Les Événements Chez Les Personnes Agées (Statin Therapy For Reducing Events In The Elderly)

STRENGTH : Étude Des Résultats A Long Terme Pour Evaluer Le Risque Résiduel Des Statines Avec L'épanova Chez Les Patients A Haut Risque Cardiovasculaire Avec Hypertriglycémie (Long-Term Outcomes Study To Assess Statin Residual Risk With Epanova In High Cardiovascular Risk Patients With Hypertriglyceridemia)

SUPRIM : Projet De Prévention Secondaire Dans Les Soins De Santé Primaires d'Uppsala (Secondary Prevention In Uppsala Primary Health Care Project)

SWITCHD : Essai D'intervention Sur Les Femmes Pour La Maladie Coronarienne (Etude De Stockholm) (Stockholm Women's Intervention Trial For Coronary Heart Disease)

TNF : Facteur De Nécrose Tumorale

TNS : Traitement Nicotinique De Substitution

UK : La Royaume-Uni

UKPDS UK : Etude Prospective De La Royaume-Uni Sur Le Diabète (Prospective Diabetes Study)

VADT : Essai Sur Le Diabète Des Vétérans (Veterans Affairs Diabetes Trial)

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Par Seconde

VG : Ventricule Gauche

VITAL : Essai Sur La Vitamine D Et Les Oméga-3 (Vitamin D And Omega-3 Trial)

VO2 : Consommation D'oxygène

1 Préambule

GUIDELINES résumet et évaluent les données probantes disponibles dans le but d'aider les professionnels de la santé en proposant les meilleures stratégies de prise en charge d'un patient individuel atteint d'une condition donnée. GUIDELINES et leurs recommandations devraient faciliter la prise de décision des professionnels de la santé dans leur pratique quotidienne. Cependant, les décisions finales concernant un patient individuel doivent être prises par le ou les professionnels de la santé responsables en consultation avec le patient et le soignant, si besoin. Un grand nombre de GUIDELINES ont été publiées ces dernières années par la Société européenne de cardiologie (ESC), ainsi que par d'autres sociétés et organisations. En raison de leur impact sur la pratique clinique, des critères de qualité pour l'élaboration de GUIDELINES ont été établis afin de rendre toutes les décisions transparentes pour l'utilisateur. Les recommandations relatives à la formulation et à la publication des GUIDELINES de l'ESC sont disponibles sur le site web de l'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), Les GUIDELINES de l'ESC représentent la position officielle de l'ESC sur un sujet donné et sont régulièrement mises à jour.

En plus de la publication des Guidelines de pratique clinique ; le ESC exécute le programme de recherche EURObservation des registres internationaux des maladies et interventions cardiovasculaires qui sont essentiels pour évaluer les processus diagnostiques et thérapeutiques, l'utilisation des ressources et le respect des Guidelines. Ces registres visent à fournir une meilleure compréhension de la pratique médicale en Europe et dans le monde entier, sur une base de données de haute qualité collectées pendant la routine pratique clinique.

En outre, l'ESC a développé et intégré dans ce document un ensemble d'indicateurs de qualité (QI) qui sont des outils pour évaluer le niveau de mise en œuvre des guidelines et peut être utilisé par le ESC, hôpitaux, prestataires de soins de santé et professionnels pour mesurer la pratique clinique ainsi que l'utilisation dans les programmes éducatifs, parallèlement aux messages clés des guidelines, afin d'améliorer la qualité des soins et les résultats cliniques.

Les membres de cette task-force ont été sélectionnés par l'ESC, y compris des représentants de ses groupes de sous-spécialités compétents de l'ESC afin de représenter les professionnels impliqués dans la prise en charge médicale des patients atteints de cette pathologie. Des experts sélectionnés dans le domaine ont entrepris un examen complet des preuves publiées pour la prise en charge d'une affection donnée conformément à la politique du Comité des Guidelines

de pratique clinique (CPG) de l'ESC. Une évaluation critique des procédures diagnostiques et thérapeutiques a été effectuée, y compris l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Le niveau de preuve et la force de la recommandation d'options de gestion particulières ont été pesés et notés selon des échelles prédéfinies, comme indiqué ci-dessous. Les experts des comités de rédaction et d'examen ont fourni des formulaires de déclaration d'intérêt pour toutes les relations qui pourraient être perçues comme des sources réelles ou potentielles de conflits d'intérêts. Leurs déclarations d'intérêt ont été examinées conformément aux règles de déclaration d'intérêt de l'ESC et peuvent être consultées sur le site web de l'ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) et ont été compilés dans un rapport et publiés dans un document complémentaire en même temps que GUIDELINES.

Ce processus assure la transparence et prévient les biais potentiels dans les processus d'élaboration et d'examen. Toute modification des déclarations d'intérêts intervenue au cours de la période de rédaction a été notifiée au ESC et mise à jour. Le groupe de travail a reçu l'intégralité de son soutien financier de la part de l'ESC sans aucune implication du secteur de la santé.

L'ESC CPG supervise et coordonne l'élaboration de nouvelles GUIDELINES. Le Comité est également responsable du processus d'approbation de ces GUIDELINES. Les GUIDELINES de l'ESC font l'objet d'un examen approfondi par le CPG et des experts externes. Après les révisions appropriées, les GUIDELINES sont approuvées par tous les experts impliqués dans le Groupe de travail. Le document finalisé est approuvé par le CPG pour la publication dans l'European Heart Journal. Les GUIDELINES ont été élaborées après un examen attentif des connaissances scientifiques et médicales et des preuves disponibles au moment de leur datation. L'élaboration des GUIDELINES de l'ESC comprend également la création d'outils pédagogiques et de programmes de mise en œuvre des recommandations y compris des versions condensées de directives de poche, des diapositives récapitulatives, des cartes récapitulatives pour les non-spécialistes et une version électronique pour les applications numériques (Smartphones, etc.). Ces versions sont abrégées et donc, pour des informations plus détaillées, l'utilisateur devrait toujours avoir accès à la version intégrale des GUIDELINES, qui est disponible gratuitement sur le site web de l'ESC et hébergée sur le site web de l'EHJ.

Les Sociétés nationales de cardiologie de l'ESC sont encouragées à approuver, adopter, traduire et mettre en œuvre toutes les Guidelines de l'ESC.

Des programmes de mise en œuvre sont nécessaires parce qu'il a été démontré que les conséquences de la maladie peuvent être favorablement influencées par

Tableau 1 : Classes des Recommandations

	Définition	Formule à utiliser	
Classes des Recommandations	Classe I	Preuve et/ou accord général qu'un traitement ou une procédure donnée est bénéfique, utile, efficace.	Est recommandé ou est indiqué
	Classe II	Des preuves contradictoires et/ou une divergence d'opinions quant à l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure donnée	
	Classe IIa	Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité	A considérer
	Classe IIb	L'utilité/efficacité est moins bien établie par les preuves/opinions	Peut être envisagé
	Classe III	Preuve ou accord général que le traitement ou la procédure en question n'est pas utile/efficace, et dans certains cas peut être nuisible	N'est pas recommandé

©ESC 2021

Tableau 2 : Niveaux de preuve

Niveau de preuve A	Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses
niveau de preuve B	Données issues d'un seul essai clinique randomisé ou de grandes études non randomisées
niveau de preuve C	Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres

©ESC 2021

2 Introduction :

l'application approfondie des recommandations cliniques. Les professionnels de la santé sont encouragés à tenir pleinement compte des GUIDELINES de l'ESC lorsqu'ils exercent leur jugement clinique, ainsi que dans la détermination et la mise en œuvre des stratégies médicales préventives, diagnostiques ou thérapeutiques. Toutefois, les GUIDELINES de l'ESC ne prévalent en aucune façon sur la responsabilité individuelle des professionnels de la santé de prendre des décisions appropriées et précises en tenant compte de l'état de santé de chaque patient et en consultation avec ce patient ou le soignant du patient le cas échéant et/ou nécessaire. Il est également de la responsabilité du professionnel de la santé de vérifier les règles et les réglementations applicables dans chaque pays aux médicaments et dispositifs au moment de la prescription.

Le taux de mortalité et d'incidence des maladies cardiovasculaires athéroscléreuse MCVAS est abaissé dans plusieurs pays européens mais il reste une cause majeure de morbidité et de mortalité ; au cours des dernières décennies, la majorité des risques des MCVAS ont été identifiés. La manière la plus importante de prévention des MCVAS est d'adopter un mode de vie sain tout au long de la vie, et spécialement ne pas fumer.

L'efficacité et la sécurité de traitement des facteurs de risque ont été développées, et la plupart des médicaments sont maintenant disponibles en générique et à coût faible. Néanmoins la prévalence de mode de vie malsain est toujours en augmentation, et les facteurs de risque sont souvent mal traités, même chez les patients considérés à RCV élevé.¹ La prévention des événements CV est le sujet de ces guidelines.

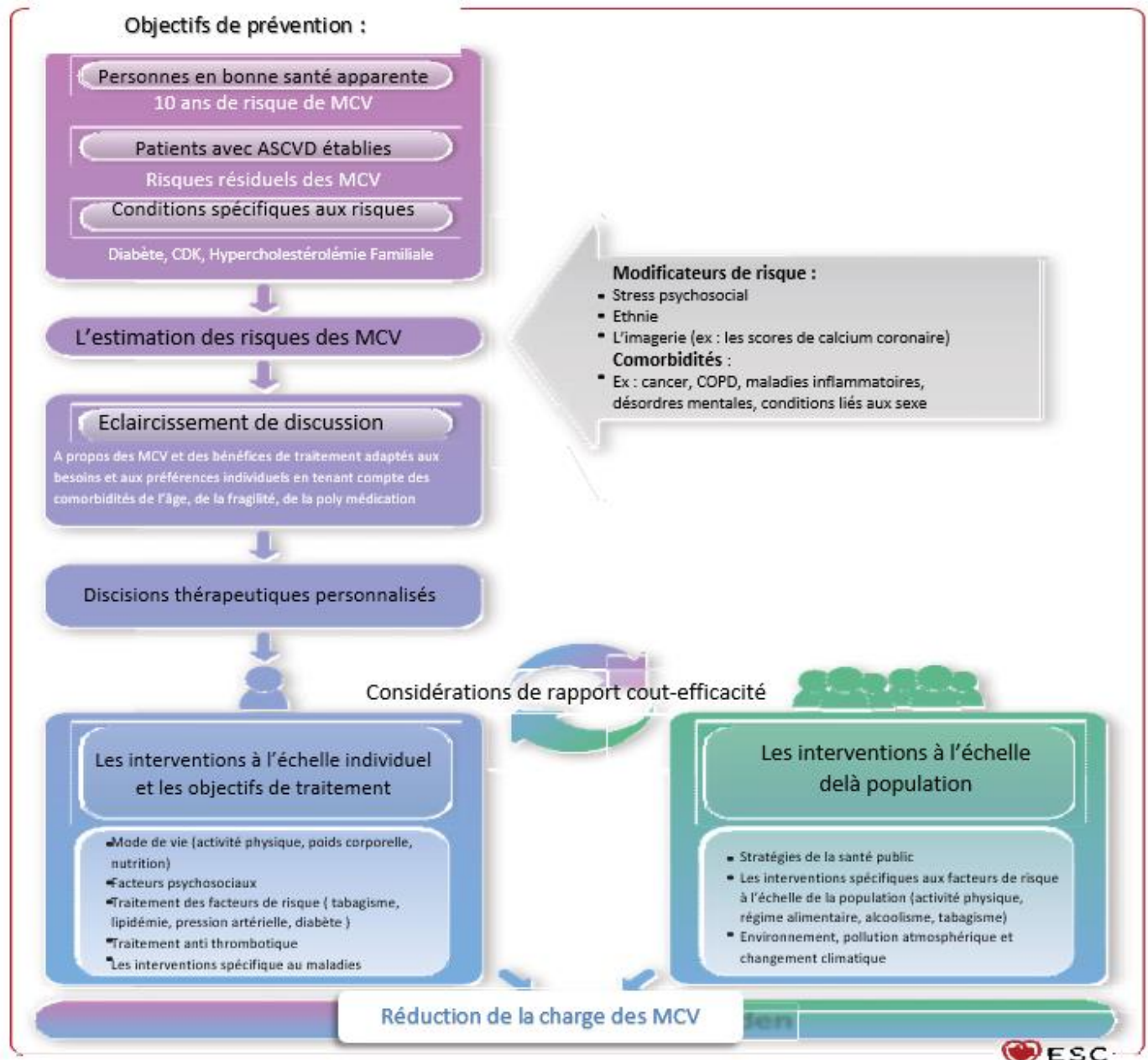


Figure 1 : Illustration centrale

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse.

2.1 Définitions et justifications

Ces guidelines ont été développés pour soutenir les professionnels de la santé dans leurs efforts pour réduire le fardeau des MCVAS au niveau individuel et au niveau de la population. Les dernières guidelines européennes sur la prévention des MCV dans la pratique clinique ont été publiés en 2016.² L'évolution récente de la prévision des risques des MCV et des bénéfices de traitement ainsi que celle des nouveaux traitements et des objectifs thérapeutiques nécessitant une mise à jour des guidelines. Les guidelines actuelles de la prévention des MCV dans la pratique clinique concentrent principalement mais non

exclusivement sur les facteurs de risque, la classification des risques et la prévention des MCVAS. Les guidelines actuelles fournissent des recommandations de la prévention des MCVAS pour supporter les décisions prises par le patient et son professionnel de santé basé sur les caractéristiques individuelles du patient. Les différences d'âge, de sexe et de genre, l'espérance de vie, les profils des facteurs de risque, les différences ethniques et géographiques ont été particulièrement prises en considération. Estimer les risques des MCV non seulement chez les sujets apparemment en bonne santé mais aussi chez les personnes âgées et chez les patients avec MCVAS

instables ou diabète sucré, fournit des informations pour adapter l'intervention sur l'échelle individuelle. Les objectifs de traitement peuvent être individualisés dans une approche progressive.

Le risque résiduel des MCV est défini comme le risque estimé après les changements initiaux du mode de vie et le traitement des facteurs de risque, et il est principalement utilisé pour les patients atteints des MCVAS confirmés.

Pour les sujets jeunes apparemment en bonne santé, des estimations à vie de risque des MCV sont disponibles pour supporter les décisions de traitement, remplaçant les algorithmes de risque sur 10 ans qui estiment systématiquement un faible risque de 10 ans même en présence des niveaux de risque plus élevés. Dans une population vieillie, les décisions thérapeutiques exigent un score spécifique des risques des MCV qui prend en compte même les facteurs de risque autres que ceux des MCV, ainsi que des considérations spécifiques de traitement de la PA et de LDLc. L'estimation des bienfaits individuels à vie de l'arrêt de tabac, la diminution de LDLc et de la PA permettent d'établir le lien entre les avantages de traitement d'une manière facile à comprendre. La décision de traitement personnalisé en utilisant les estimations du risque des MCV et en utilisant aussi une approche graduelle du traitement ; est plus complexe qu'une stratégie de prévention unique plus générale, mais elle reflète mieux la diversité des patients et de leurs caractéristiques dans la pratique clinique.

En ce qui concerne le LDL-C, la PA et le contrôle glycémique chez les patients atteints de DS, les objectifs et les cibles restent toujours les mêmes qui sont recommandés dans les guidelines récentes de (ESC).³⁻⁵

Ces guidelines de prévention proposent une nouvelle approche graduelle de l'intensification du traitement comme un outil pour aider les médecins et les patients à atteindre ces objectifs d'une manière qui s'adapte avec leurs profils et leurs préférences. Des données probantes et/ou un nouveau consensus peut avoir donné lieu à certaines différences avec ces guidelines récentes de l'ESC.

Nouvelle preuve sur les régimes de traitement antithrombotique pour la prévention de l'MCVAS est également présentée.

Les aspects spécifiques au sexe sont aussi inclus. La prévention du MCVAS nécessite une approche intégrée et interdisciplinaire de plusieurs disciplines et domaines d'expertise. Nous devons travailler ensemble d'une façon axée sur le patient et la famille et sur chacune des composantes essentielles de la prévention et de la réadaptation, y compris : la modification du mode de vie, les facteurs psychosociaux, le traitement des facteurs de risque, et les déterminants sociaux.

2.2 Développement

Les présidents et les membres du groupe de travail ont été nommés par l'ESC (GPC). Chaque membre de groupe de travail s'est vu confier des tâches de rédaction examinées par d'autres (sous) rédacteurs de rubrique, les coordinateurs de rubrique, et les présidents. Le texte a été élaboré sur une période de 11 mois, durant laquelle les membres du Groupe de travail ont rencontré collectivement à trois reprises et correspondaient intensivement entre les réunions. Le comité d'examen composé d'experts choisis par toutes les sociétés qui ont participé à l'élaboration de ces guidelines, pas seulement le ESC.

2.3 Rapport coût efficacité

Le Groupe de travail reconnaît que les budgets dans de nombreuses circonstances, sont limités et donc certaines recommandations et certains objectifs ne sont pas toujours atteints. Toutefois, les guidelines actuelles ne fournissent pas toujours les analyses de coût efficacité. Les différences régionales et nationales larges dans les budgets et les coûts associés aux deux interventions et aux maladies/événements empêchent une rentabilité universelle valable des analyses. Cependant, certaines recommandations ont des répercussions financières, soit en termes de coûts pour les patients et/ou en termes d'impact budgétaire. Certaines de ces recommandations se rapportent au diagnostic (p. ex., utilisation à grande échelle d'examens d'imagerie tels que la tomodensitométrie), autres interventions (ex : médicaments coûteux, comme les nouveaux médicaments hypolipémiants ou antidiabétiques). Pour de telles recommandations, il est inapproprié de les mettre en œuvre « inconditionnellement » sans d'abord considérer le rapport coût efficacité dans un contexte national ou régional ou, idéalement, pour réaliser des coûts officiels analysés avec des paramètres d'entrée spécifiques au pays et seuils de rentabilité.

2.4 Quoi de neuf ?

Les nouvelles recommandations, ainsi que les concepts nouveaux et révisés, sont présentées dans le

3 Facteurs de risque et conditions cliniques

3.1 Population cible pour l'évaluation de risque des maladies cardiovasculaires

L'évaluation ou le dépistage des risques de MCV peut être effectué de façon opportuniste ou systématique. Le dépistage opportuniste, c'est-à-dire une stratégie prédéfinie, est faite quand une personne se présente pour certaine autre raison. Le dépistage systématique peut être effectué dans la population générale dans le

cadre d'un programme de dépistage formel, avec appel et rappel des patients ou dans des sous-populations ciblées comme les sujets atteints de diabète type 2, ou ceux avec des antécédents familiaux de MCV prématurés. Le dépistage systématique améliore les facteurs de risque, mais n'a aucun effet sur les résultats des MCV.⁶⁻⁹ Le dépistage opportuniste des facteurs de risque liés à la MCVAS, comme la PA ou les dyslipidémies, est efficace pour augmenter les taux de détection et il est recommandé, bien qu'un effet bénéfique sur les résultats cliniques soit incertain.¹⁰

Des programmes nationaux structurés visant à identifier les facteurs de risque non documentés du MCVAS chez les adultes de plus de 40 ans sans diabète sucré ou MCVAS et les traiter, cela a montré un meilleur contrôle des facteurs de risque, mais les résultats cliniques sont contradictoires.^{11,12}

Une stratégie consistant à inviter la population dont on prévoit qu'elle sera la plus à risque ; selon une cote de risque intégrée serait tout aussi efficace à prévenir les nouveaux cas de MCV et à réaliser des économies potentielles.¹³ Un grand essai de dépistage par ultrasons mobiles pour l'anévrisme aortique, maladie artérielle des membres (AMM) et hypertension artérielle chez les hommes âgés de 65 à 74 ans a montré une réduction de 7 % de la mortalité à 5 ans.¹⁴

La critique commune du dépistage généralisé est la possibilité que les faux résultats positifs et les faux résultats négatifs puissent causer du tort. Cependant, des données probantes sur le dépistage des MCV montrent que les participants n'ont pas signalé une détresse mentale.¹⁵⁻¹⁸ L'évaluation systématique des risques de MCV dans la population générale (hommes adultes de plus de 40 ans et femmes de plus de 50 ans) sans facteurs de risque CV connus ne semble pas rentable pour réduire la fréquence des événements vasculaires subséquents et les décès prématurés, au moins à court terme, mais ça augmente la détection des facteurs de risque CV. L'évaluation des risques n'est pas un événement ponctuel ; elle ne doit pas être répétée, par exemple, tous les 5 ans, bien qu'il n'existe pas des données empiriques pour réduire les intervalles.

3.2 Facteurs de risques et leur classification

3.2.1 Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque causaux et modifiables de la MCVAS sont les lipoprotéines sanguines contenant des Apo lipoprotéines B [dont les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont les plus abondants], HTA, le tabagisme et DS.

Un autre facteur de risque important est l'adiposité, qui augmente le risque de MCV via les principaux facteurs de risque conventionnels ainsi que d'autres

mécanismes. Outre ceux-ci, il existe de nombreux autres facteurs de risque pertinents et autres modificateurs ainsi que des conditions cliniques, qui sont traitées dans les modificateurs de risque et les conditions cliniques (rubriques 3.3 et 3.4).

3.2.1.1 Cholestérol

Le rôle causal de LDL-C et d'autres apolipoprotéines B, dans l'élaboration de l'MCVAS est démontré hors de tout doute par des études génétiques, observationnelles et interventionnelles.²⁰ Les principaux attributs de LDL-C en tant que facteur de risque pour MCVAS sont :

- Une baisse prolongée du LDL-C est associée à un risque plus faible de MCVAS dans toute la gamme étudiée, et les résultats d'essais contrôlés randomisés (ECR) indiquent que l'abaissement du taux de LDL-C réduit en toute sécurité le risque de MCV, même à de faibles taux de LDL-C [par exemple, LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL)].²⁰
- La réduction relative du risque de MCV est proportionnelle à l'absolu taille de la variation de la LDL-C, quel que soit le ou les médicaments utilisés pour réaliser un tel changement.²¹
- L'avantage absolu d'abaisser le LDL-C dépend de risque absolu de MCVAS et la réduction absolue de LDL-C, donc même une petite réduction absolue de LDL-C peut être bénéfique chez un patient à risque élevé ou très élevé.²²
- Le cholestérol à lipoprotéines non haute densité (non- HDL-C) englobe toutes les lipoprotéines athérogènes (apo-B-contenant), et est calculé comme : cholestérol total - HDL-C = non-HDL-C. La relation entre le non-HDL-C et le risque CV est au moins aussi forte que la relation avec les niveaux de LDL-C. Les taux de Non-HDL-C contiennent, en substance, les mêmes informations qu'une mesure de la concentration plasmatique d'apolipoprotéines-B.^{23,24} Le Non-HDL-C est utilisé comme donnée d'entrée dans les algorithmes de risque SCORE2 et SCORE2-OP. Le HDL-C est inversement associé au risque de MCV. Des niveaux très élevés de HDL-C peuvent signaler un risque accru de MCV. Il n'existe cependant aucune preuve de randomisation mendélienne ou d'essais randomisés sur les inhibiteurs de la protéine de transfert des esters de cholestérol, que l'augmentation du taux plasmatique de HDL-C réduit le risque de MCV.²⁵⁻²⁸ Le HDL-C est néanmoins un biomarqueur utile pour affiner l'estimation du risque à l'aide des algorithmes SCORE2. L'algorithme SCORE2 ne peut pas être utilisé pour les patients présentant un trouble lipidique génétique comme l'hypercholestérolémie familiale (HF). Des seuils et des objectifs spécifiques de LDL-C sont recommandés indépendamment du risque CV estimé pour les patients atteints de HF ou d'autres troubles lipidiques rares/génétiques.

Tableau 3 : Nouvelles recommandations et nouveaux concepts révisés

Nouveau/révisé	Recommandations dans la version 2013	Classe	Recommandations dans la version 2021	Classe
Facteurs de risque et conditions Cliniques — section 3				
Nouveau			Chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de moins de 70 ans et ne présentant pas de troubles établis de type de MCVAS, de DS, d'IRC, de troubles génétiques/lipidiques ou de PA, l'estimation du risque de MCV fatale et non fatale sur 10 ans avec SCORE2 est recommandée.	I
Nouveau			Chez les personnes apparemment en bonne santé, âgées de plus de 70 ans et ne souffrant pas de de MCVAS, de DS, de IRC, de troubles génétiques/lipidiques ou de PA, l'estimation du risque de MCV fatale et non fatale sur 10 ans avec SCORE2-OP est recommandée.	I
Nouveau			Patients atteints d'une MCVAS et/ou d'un DS et/ou d'une maladie rénale modérée ou grave et/ou de troubles génétiques ou plus graves des lipides ou de la PA doivent être considérés comme présentant un risque élevé ou très élevé de MCV.	I
Nouveau			Une approche d'intensification du traitement par étapes visant à un traitement intensif des facteurs de risque est recommandée pour les personnes apparemment en bonne santé à risque élevé ou très élevé de MCVAS, ainsi que les patients avec MCVAS et/ou DS établis, en tenant compte du risque cardiovasculaire, du bénéfice du traitement des facteurs de risque, des modificateurs de risque, des comorbidités, et les préférences des patients.	I
Nouveau			Le traitement des facteurs de risque de MCVAS est recommandé chez les personnes apparemment en bonne santé sans DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques plus rares ou de TA qui sont à très haut risque de MCV (SCORE2 $\geq 7,5$ % pour les moins de 50 ans ; SCORE2 $\geq 10\%$ pour l'âge 50 à 69 ; SCORE2-OP > 15 % pour un âge ≥ 70).	I
Nouveau			Une discussion éclairée sur le risque de MCV et les avantages du traitement adapté aux besoins du patient est recommandé	I
Nouveau			Il est recommandé que les troubles mentaux accompagnés d'une déficience fonctionnelle importante ou d'une utilisation réduite des systèmes de santé soient considéré comme influençant	I
Nouveau			Le traitement des facteurs de risque de MCVAS doit être envisagé chez les personnes apparemment en bonne santé sans DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques plus rares ou troubles de la TA qui sont à haut risque de MCV (SCORE2 2,5 à $< 7,5$ % pour les moins de 50 ans ; SCORE2 5 à < 10 % pour les 50-69 ans ; SCORE2-OP 7,5 à < 15 % pour un âge ≥ 70 ans), en tenant compte des modificateurs de risque MCVAS, du risque à vie et du bénéfice du traitement, ainsi que les préférences des du patient.	Ila
Nouveau			Chez les personnes apparemment en bonne santé, après estimation du risque cardiovasculaire fatal et non-fatal sur 10 ans, du risque à vie et du bénéfice du traitement, les modificateurs de risque, la fragilité, la poly médication et les préférences des patients doivent être pris en compte	Ila
Nouveau			La présence d'une migraine avec aura doit être prise en compte dans l'évaluation du risque de MCV.	Ila
Nouveau			L'évaluation du risque de MCV doit être envisagée chez les hommes atteints de DE.	Ila
Nouveau			Chez les femmes ayant des antécédents de naissance prématurée ou de mortalité, le dépistage périodique de l'hypertension et du diabète peut être envisagé.	Ilb
Nouveau			L'évaluation du risque total de MCV peut être envisagée chez les adultes souffrant des maladies inflammatoires chroniques.	Ilb
Nouveau			L'évitement des contraceptifs hormonaux combinés peut être envisagé chez les femmes souffrant de migraine avec aura.	Ilb
Facteurs de risque et les interventions à l'échelle individuelle — rubrique 4				
Nouveau			Il est recommandé de réduire le temps de sédentarité et de pratiquer au moins une activité légère tout au long de la journée pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire ou d'autres causes.	I
Nouveau			Il est recommandé d'adopter un régime Méditerranéen ou similaire pour réduire le risque de MCV.	I

Nouveau/ révisé	Recommandations dans la version 2013	Classe	Recommandations dans la version 2021	Classe
Nouveau			Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à un maximum de 100 g par semaine.	I
Nouveau			Il est recommandé de manger du poisson, de préférence gras, au moins une fois par semaine et de limiter la viande (transformée).	I
Nouveau			Les patients souffrant de troubles mentaux ont besoin d'une attention et d'un soutien accrus pour améliorer l'adhésion aux changements de style de vie et aux traitements médicamenteux.	I
Nouveau			L'arrêt du tabac est recommandé indépendamment de la prise de poids, car la prise de poids ne diminue pas les avantages de l'arrêt du tabac pour les MCVAS.	I
Nouveau			Chez les patients atteints de MCVAS avérée, un traitement hypolipidémiant avec un objectif final de LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) et une réduction ≥50% du LDL-C par rapport à la valeur initiale est recommandé.	I
Nouveau			Pour les patients en prévention secondaire qui n'atteignent pas leurs objectifs avec la dose maximale tolérée d'une statine et d'ézétimib, un traitement combiné incluant un inhibiteur de PCSK9 est recommandé.	I
Nouveau			Chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque très élevé (par exemple, en cas de MCVAS avérée et/ou de LOC sévère), un traitement hypolipidémiant intensif, visant à terme une réduction de ≥50% du LDL-C et un LDL-C de <1,4mmol/L (<55 mg/dL) est recommandé.	I
Nouveau			Chez les patients atteints de diabète de type 2 âgés de plus de 40 ans et présentant un risque élevé, un traitement hypolipidémiant avec un objectif final de réduction du LDL-C de ≥50% et un taux de LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) est recommandé.	I
Nouveau			Il est recommandé que le premier objectif du traitement soit d'abaisser la PA à <140/90mmHg chez tous les patients. PA à <140/90mmHg chez tous les patients, et que les objectifs ultérieures de PA sont adaptées à l'âge et aux comorbidités spécifiques.	I
Nouveau			Chez les patients traités âgés de 18 à 69 ans, il est recommandé que la PAS soit finalement abaissée à une fourchette cible de 120-130mmHg chez la plupart des patients.	I
Nouveau			Chez les patients traités âgés de plus de 70 ans, il est recommandé que la PAS doive généralement être ciblée à <140 et à 130mmHg si elle est tolérée.	I
Nouveau			Chez tous les patients traités, il est recommandé d'abaisser la PAD à <80mmHg	I
Nouveau			Chez les personnes souffrant de diabète de type 2 et de MCVAS, il est recommandé d'utiliser un GLP-1RA ou un inhibiteur du SGLT2 dont les avantages sur le plan des résultats ont été prouvés afin de réduire les conséquences CV et/ou cardio-rénales.	I
Nouveau			Chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'IRC, l'utilisation d'un inhibiteur de SGLT2 est recommandée pour améliorer les résultats en matière de MCV et/ou d'insuffisance cardio-rénale.	I
Nouveau			Chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'ICFeR, l'utilisation d'un inhibiteur de SGLT2 dont les effets bénéfiques ont été prouvés est recommandé pour réduire les hospitalisations dues à l'IC et les décès d'origine cardiovasculaire.	I
Nouveau			Participation à un programme de RCBE et de prévention sous surveillance médicale, structuré et multidisciplinaire pour les patients après des événements MCVAS et/ou une revascularisation, et pour les patients atteints d'IC (principalement d'ICFeR), est recommandée pour améliorer les résultats pour les patients.	I
Nouveau			Les interventions sur le mode de vie, telles que l'éducation en groupe ou individuelle, les techniques de modification du comportement, les conseils par téléphone et l'utilisation d'appareils de mesure de l'activité physique portables, doivent être envisagées pour augmenter la pratique de l'AP.	Ila
Nouveau			La chirurgie bariatrique pour les personnes obèses à haut risque doit être envisagée lorsque le changement de mode de vie ne permet pas de maintenir la perte de poids.	Ila
Nouveau			Les patients MCVAS souffrant de stress devraient être orientés vers une gestion psychothérapeutique du stress pour améliorer les résultats des MCV et réduire les symptômes du stress.	Ila

Nouveau/ révisé	Recommandations dans la version 2013	Classe	Recommandations dans la version 2021	Classe
Nouveau			Les patients atteints de coronaropathie et de dépression majeure modérée à sévère doivent être considérés pour un traitement antidépresseur avec un ISRS.	Ila
Nouveau			Un objectif ultime de LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) et une réduction du LDL-C de ≥50% par rapport aux valeurs initiales doivent être envisagés chez les personnes de moins de 70 ans en bonne santé et à très haut risque.	Ila
Nouveau			Un objectif ultime de LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) et une réduction du LDL-C de ≥50% par rapport à la valeur de départ doivent être envisagés chez les personnes de <70 ans en bonne santé et à haut risque.	Ila
Nouveau			Pour les personnes motivées, une perte de poids considérable grâce à des régimes hypocaloriques, suivie d'une réintroduction d'aliments et de phases de maintien du poids, tôt après le diagnostic, peut conduire à la disparition du diabète et doit être envisagée.	Ila
Nouveau			Chez les patients souffrant de diabète de type 2 et de LOC, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 ou d'un GLP-1RA dont les bénéfices en termes de résultats ont été prouvés, peut être envisagé pour réduire la mortalité future par MCV et la mortalité totale.	Ilb
Nouveau			Pour les patients en prévention primaire à très haut risque, mais sans HF, si l'objectif de LDL-C n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée d'une statine et d'ézétimibe, un traitement combiné incluant un inhibiteur de PCSK9 peut être envisagé.	Ilb
Nouveau			Chez les patients à haut risque (ou plus) présentant des triglycérides > 1,5mmol/L (135 mg/dL) malgré un traitement par statine et des mesures liées au mode de vie, les AGPI n-3 (icosapent éthyl 2 X 2 g/jour) peuvent être envisagés en combinaison avec une statine.	Ilb
Nouveau			L'instauration d'un traitement par statine pour la prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 70 ans peut être envisagée si le risque est élevé ou supérieur.	Ilb
Nouveau			Le traitement par statine peut être envisagé chez les personnes âgées de moins de 40 ans souffrant de diabète de type 1 ou de type 2 avec des signes de LOC et/ou un taux de LDL-C > 2,6mmol/L (100 mg/dL), tant qu'une grossesse n'est pas planifiée.	Ilb
Nouveau			Chez les patients atteints de diabète et présentant un risque élevé ou très élevé de MCV, l'aspirine à faible dose peut être envisagée pour la prévention primaire en l'absence de contre-indications claires.	Ilb
Nouveau			Les interventions de RC à domicile, de télésanté et de mHealth peuvent être considéré pour accroître la participation des patients et leur adhésion à long terme à des comportements sains.	Ilb
Nouveau			Chez les patients atteints d'IC et de dépression majeure, les ISRSs, les IRSNs et les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés.	III
Nouveau			Chez les patients atteints d'IRC dialysés qui ne présentent pas de MCVAS, l'instauration d'un traitement par statine n'est pas recommandée.	III
Interventions à l'échelle collective— rubrique 5				
Nouveau			Mettre en place des mesures visant à réduire la pollution atmosphérique, notamment en réduisant les émissions de particules et les polluants gazeux, la réduction de l'utilisation des combustibles fossiles et la limitation des émissions de dioxyde de carbone, sont recommandées pour réduire la mortalité et la morbidité liées aux MCV.	I
Gestion spécifique de risque des maladies cardiovasculaires— rubrique 6				
Nouveau			Il est recommandé que les patients atteints d'IC soient inscrits à un programme complet de RC afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC.	I
Nouveau			Il est recommandé de dépister les comorbidités CV et non CV chez les patients atteints d'IC, qui, si elles sont présentes, doivent être traitées, à condition qu'il existe des interventions sûres et efficaces, non seulement pour soulager les symptômes mais aussi pour améliorer le pronostic.	I
Nouveau			Chez les patients ayant subi un accident cérébrovasculaire, il est recommandé d'améliorer les facteurs liés au mode de vie en plus d'un traitement pharmacologique approprié.	I

Nouveau/révisé	Recommandations dans la version 2013	Classe	Recommandations dans la version 2021	Classe
Nouveau			L'identification et la gestion des facteurs de risque et des maladies concomitantes sont recommandées comme faisant partie intégrante du traitement des patients atteints de FA.	I
Nouveau			L'ajout d'un second médicament antithrombotique (un inhibiteur de P2Y12 ou du rivaroxaban à faible dose) à l'aspirine pour la prévention secondaire à long terme doit être envisagée chez les patients présentant un risque élevé d'évènements ischémiques et sans risque hémorragique élevé.	Ila
Nouveau			Chez les patients atteints de DS et de LEAD symptomatique chronique sans risque hémorragique élevé, une association de rivaroxaban à faible dose (2,5 mg b.i.d.) et d'aspirine (100 mg o.d.) peut être envisagée.	Ilb
Nouveau			L'ajout d'un second médicament antithrombotique à l'aspirine pour une prévention secondaire à long terme peut être envisagé chez les patients présentant un risque modéré d'évènements ischémiques et sans risque élevé de saignement.	Ilb
Facteurs de risque et conditions Cliniques — rubrique 3				
Révisé	L'ABI peut être considéré comme un modificateur de risque dans l'évaluation du risque de MCV.	Ilb	Le recueil systématique d'autres modificateurs potentiels, tels que les scores de risque génétique, les biomarqueurs circulants ou urinaires, les tests vasculaires ou les méthodes d'imagerie (autres que le score CAC ou l'échographie carotidienne pour la détermination de la plaque) n'est pas recommandé.	III
Facteurs de risque et les interventions à l'échelle individuelle — rubrique 4				
Révisé	Un traitement médicamenteux doit être envisagé chez les patients souffrant d'une hypertension de grade 1 ou 2 et présentant un risque élevé de MCV.	Ila	Pour l'hypertension de grade 1, l'initiation du traitement basé sur le risque CV absolu, le bénéfice estimé sur la durée de vie et la présence de l'HMOD est recommandée.	I
Révisé	Chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MCV, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 devrait être envisagé tôt dans l'évolution de la maladie pour réduire les MCV et la mortalité totale.	Ila	Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et de MCVAS, il est recommandé d'utiliser un GLP-1RA ou un inhibiteur du SGLT2 dont les avantages sur le plan des résultats ont été prouvés, afin de réduire les conséquences CV et/ou cardio-rénales.	I

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé ; **AOMI** : Artériopathie Des Membres Inférieurs ; **AP** : Activité Physique ; **b.i.d.** : Bis In Die (Deux Fois Par Jour) ; **CAC** : Calcium D'Artère Coronaire ; **CV** : Cardiovasculaire ; **DE** : Dysfonctionnement Erectile ; **DS** : Diabète Sucré ; **FA** : Fibrillation auriculaire ; **GLP-1RA** : Les Analogues Du Glucagon-Like Peptide-1 ; **HF** : Hypercholestérolémie Familiale ; **HMOD** : Dommages aux Organes médiés par l'Hypertension artérielle ; **IBC** : Index Bras Cheville ; **IC** : Insuffisance Cardiaque ; **ICFér** : Insuffisance Cardiaque à Fraction D'éjection Réduite ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **IRSN** : Inhibiteur De Recapture De La Sérotonine Et De La Noradrénaline ; **ISRS** : Inhibiteur Sélectif De La Recapture De La Sérotonine ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **LOC** : Lésions des Organes Cibles ; **MC** : Maladie Coronarienne ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **Mhealth** : Soins De Santé Basés Sur Des Dispositifs Mobiles ; **MP** : Matière Particulaire ; **o.d.** : Omni Die (Une Fois Par Jour) ; **PA** : Pression Artérielle ; **PAS** : Pression artérielle systolique ; **PCSK9** : Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine De Type 9 ; **RC** : Réhabilitation Cardiaque ; **RCBE** : Réhabilitation Cardiaque Basée Sur L'exercice ; **SCORE2** : Estimation Du Risque Coronarien Systémique 2 ; **SCORE2-OP** : Estimation Systématique Du Risque Coronarien 2-Personnes Agées ; **SGLT2** : Co-transporteur Sodium-Glucose De Type 2

Nouveaux rubriques

Rubrique 3

3.2.2 Le sexe et le genre et leur impact sur la santé

3.2.3 Classification du risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique

3.2.3.1 Approche par étapes du traitement des facteurs de risque et de l'intensification du traitement

3.2.3.2 Estimation du risque chez les personnes apparemment en bonne santé

3.2.3.3 Traduction du risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique en seuils de traitement

3.2.3.4 Estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de 50 à

69 ans

3.2.3.5 Estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de ≥ 70 ans

3.2.3.6 Estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de moins de 50 ans

3.2.3.7 Estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie

3.2.4 Communication du risque de maladie cardiovasculaire

3.3.1 Facteurs psychosociaux

3.3.4 La fragilité

3.3.8 Exposition environnementale

3.4 Conditions cliniques

3.4.2 Fibrillation auriculaire

3.4.3 Insuffisance cardiaque

3.4.5 Maladie pulmonaire obstructive chronique

3.4.6 Conditions inflammatoires

3.4.7 Infections (virus de l'immunodéficience humaine, grippe, parodontite)

3.4.8 La migraine

3.4.9 Troubles du sommeil et apnée obstructive du sommeil

3.4.10 Troubles mentaux

3.4.5 La stéatose hépatique non alcoolique

3.4.6 Affections spécifiques au sexe

Rubrique 4

- 4.10 Traitement anti inflammatoire

Nouveaux concepts / concepts révisés

Rubrique 3

- Chartes de risque SCORE2 et SCORE2-OP pour les MCVAS fatales et non fatales (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral)
- Estimation du risque total de MCV sur 10 ans chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de 50 à 69 ans.
- Estimation du risque à vie chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de moins de 50 ans
- Estimation du risque total de MCV sur 10 ans chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de plus de 70 ans.
- Seuils de risque de MCV à 10 ans, basés sur SCORE2/SCORE2-OP, pour définir le risque faible-moderé, le risque élevé et le risque très élevé pour les personnes apparemment en bonne santé dans différents groupes d'âge (<50, 50-69, et ≥ 70 ans)
- Estimation du risque de MCV sur 10 ans chez les patients souffrant de MCV et/ou de diabète établis
- Bénéfice à vie de l'arrêt du tabac, de la réduction du LDL-C ou de la baisse de la PAS (rubriques 3 et 4)
- Une approche par étapes pour atteindre les objectifs ultimes du traitement (rubriques 3 et 4).
- Communication du risque de MCV et des avantages du traitement aux patients d'une manière compréhensible.
- Approche par étapes du traitement des facteurs de risque et de l'intensification du traitement.

Rubrique 4

- Prise en compte explicite du rapport coût-efficacité (au niveau local, régional ou national) avant la mise en œuvre de certaines recommandations.
- Mesure des lipides non à jeun (rubrique 4.6.1.1)
- Une approche progressive pour atteindre les objectifs du traitement (rubriques 3 et 4).
- Traitement anti-inflammatoire pour les patients à très haut risque.

Rubrique 5

- Prise en compte des interventions au niveau de la population pour atténuer les effets de la pollution sur la santé des MCV

Rubrique 6

- Gestion du risque de MCV spécifique à une maladie. Cette rubrique traite de la prévention des MCV lorsque certaines maladies sous-jacentes sont présentes et vise à fournir des conseils sur la manière de prévenir l'aggravation des comorbidités existantes ou l'apparition de nouvelles comorbidités qui pourraient augmenter le risque global de MCV.
- Les sous-rubriques comprennent : 6.1 Coronaropathie ; 6.2 Insuffisance cardiaque ; 6.3 Maladie cérébrovasculaire ; 6.4 Maladie artérielle des membres inférieurs ; 6.5 Insuffisance rénale chronique ; 6.6 Fibrillation auriculaire ; 6.7 Multimorbidité.

DS : Diabète Sucré ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **PAS** : Pression artérielle systolique ; **SCORE2** : Estimation Du Risque Coronarien Systémique 2 ; **SCORE2-OP** : Estimation Systématique Du Risque Coronarien 2-Personnes Agée.

Recommandations pour l'évaluation de risque CV

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
L'évaluation systématique du risque global de MCV est recommandée chez les personnes présentant un facteur de risque vasculaire majeur (c'est-à-dire des antécédents familiaux de MCV prématurée, IC, des facteurs de risque de MCV tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, hyperlipidémie, l'obésité ou des comorbidités augmentant le risque de MCV).	I	C
Une évaluation systématique ou opportuniste du risque CV dans la population générale chez les hommes de plus de 40 ans et chez les femmes de plus de 50 ans ou post-ménopausées sans facteurs de risque connus de MCVAS peut être envisagée. ⁹	IIb	C
Chez les personnes qui ont fait l'objet d'une évaluation du risque de MCV dans le cadre d'un dépistage opportuniste, une répétition du dépistage après 5 ans (ou plus tôt si le risque était proche des seuils de traitement) peut être envisagée.	IIb	C
Le dépistage opportuniste de la PA chez les adultes à risque de développer une hypertension artérielle, comme ceux qui sont en surpoids ou qui ont des antécédents familiaux connus d'hypertension, devrait être envisagé. ¹⁹	IIa	B
L'évaluation systématique du risque de MCV chez les hommes de moins de 40 ans et les femmes de moins de 50 ans sans facteurs de risque CV connus n'est pas recommandée. ⁹	III	C

DS : Diabète Sucré ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **HF** : Hypercholestérolémie Familiale ; **PA** : Pression Artérielle
^aClasses des recommandations.
^bNiveaux de preuve.

3.2.1.2 Pression artérielle

Les études longitudinales, les études épidémiologiques génétiques et les ECR ont démontré que l'HTA est une cause majeure de l'MCVAS et de MCV non athéroscléreuse [en particulier l'insuffisance cardiaque (IC)], compte tenu de 9,4 millions de décès et 7 % des années de vie corrigées du facteur d'invalidité (DALYs).²⁹ L'HTA est un facteur de risque pour le développement des maladies coronariennes (CAD), l'insuffisance cardiaque, les maladies vasculocérébrales, les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI), l'insuffisance rénale chronique (IRC) et la fibrillation auriculaire (FA). Le risque de décès par CAD ou AVC augmente de façon linéaire à partir de niveaux de PA supérieur à 90mmHg systolique et 75mmHg diastolique.^{30,31} L'avantage absolu de la réduction de la PA systolique (PAS) dépend du risque absolu et de la réduction absolue du PAS, sauf que des limites inférieures de PAS sont imposées par des considérations de

tolérance et de sécurité. La prise en charge est déterminée par la catégorie d'hypertension (optimale, normale, élevée à normale, stade 1 à 3, et l'hypertension systolique isolé), définie en fonction des valeurs moyennes de la PA mesurée en position assise au bureau, de la surveillance ambulatoire de la PA (MAPA) ou de la mesure de la PA à domicile. (Voir la rubrique 4.7).

Les données indiquent que l'évolution de la TA au cours de la vie diffère chez les femmes par rapport aux hommes, ce qui pourrait entraîner un risque accru de MCV à un seuil de TA plus bas.³²⁻³⁴ L'algorithme SCORE2 ne peut pas être utilisé pour les patients ayant des causes secondaires et des formes plus rares d'hypertension, comme l'hyperaldostéronisme primaire.

3.2.1.3 Tabagisme

Le tabagisme est responsable de 50 % de tous les décès évitables chez les fumeurs, dont la moitié est due à l'MCVAS. Un fumeur à vie a 50% de probabilité de mourir à cause du tabagisme, et en moyenne il perdra 10 ans de vie.³⁵ Le risque de MCV chez les fumeurs de moins de 50 ans est cinq fois plus élevé.³⁶ Le tabagisme prolongé est plus dangereux chez les femmes que pour les hommes.³⁷ Dans le monde entier, après le taux élevé de PAS, le tabagisme est le principal facteur de risque pour les années de vie corrigées du facteur d'invalidité.³⁸ Le tabagisme est associé à une augmentation du risque de MCV.³⁹ Certains tabacs sans fumée sont également associés à un risque accru de MCV.⁴⁰

3.2.1.4 Diabète sucré

Le diabète de type 1, le diabète de type 2 et les pré diabètes sont des facteurs de risque indépendants pour l'MCVAS, ils augmentent le risque de MCVAS d'environ deux fois, selon la population et le contrôle thérapeutique.⁴¹ Les femmes avec le diabète de type 2 semble présenter un risque d'AVC particulièrement élevé.⁴² Les diabétiques de type 2 sont susceptibles d'avoir plusieurs facteurs de risque MCVAS (y compris la dyslipidémie et l'hypertension) dont chacun d'entre eux étant à l'origine d'une augmentation du risque de MCVAS et de non-MCVAS.

3.2.1.5 Adiposité

Au cours des dernières décennies, l'indice de masse corporelle (IMC) - poids (en kg) divisé par la taille au carré (en m2) — a augmenté considérablement dans le monde entier chez les enfants, les adolescents et les adultes.⁴³ Les analyses mendéliennes randomisées suggèrent une relation linéaire entre l'IMC et la mortalité chez les non-fumeurs et une relation en forme de J chez les fumeurs.⁴⁴ La mortalité est la plus faible à un IMC de 20 -25 kg/m2 chez les personnes apparemment en bonne santé ayant une relation en J ou en U.^{45,46} Chez les patients atteints de HF, il existe des preuves d'un paradoxe de l'obésité, avec un risque de mortalité plus

faible chez les patients ayant un IMC plus élevé. Une méta-analyse a conclu que l'IMC et le tour de taille sont tous les deux associés de manière similaire, forte et continue à la MCVAS et au diabète de type 2.⁴⁷

3.2.2 Sexe et genre et leur impact sur la santé

Les guidelines actuelles en matière de prévention reconnaissent l'importance d'intégrer les considérations liées au sexe, au genre et à l'identité de genre dans l'évaluation de risque et la gestion clinique des individus et des populations.

Ces guidelines reconnaissent également la complexité de l'interrelation entre ces concepts et la CV, ainsi que la santé psychologique. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune position officielle de l'ESC sur la terminologie spécifique à utiliser. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le sexe « désigne les différentes caractéristiques des femmes, des hommes et des personnes intersexuées, comme les chromosomes, les hormones et les organes reproducteurs ».⁴⁸

Il convient de distinguer cette notion de celle de genre, qui « fait référence aux caractéristiques des femmes, des hommes, des filles et des garçons qui sont socialement construites. Cela inclut les normes, les comportements et les rôles associés au fait d'être une femme, un homme, une fille ou un garçon, ainsi que les relations avec chacun d'eux.

En tant que construction sociale, le genre varie d'une société à l'autre et peut changer avec le temps ».⁴⁸ La définition de Global Health 50/50 indique que le genre renvoie « aux normes socialement construites qui imposent et déterminent les rôles, les relations et le pouvoir positionnel pour tous les individus tout au long de leur vie ».⁴⁹ En présence d'éléments probants sur l'effet modificateur de risque lié au sexe ou lorsqu'il existe des conditions cliniques et des stratégies de gestion clinique spécifiques au sexe, cela a été inclus dans les guidelines actuels.⁵⁰

L'influence du genre sur l'expérience d'un individu et son accès aux soins de santé est primordiale.⁵⁰ Les problèmes de santé spécifiques liés au genre sont donc également reconnus dans ces guidelines. Les effets épigénétiques des constructions sociales semblent conditionner la traduction du sexe biologique en pathophysiologie de la maladie.

De plus, les concepts sociaux peuvent aussi être des déterminants de l'accès à la santé, l'utilisation des soins de santé, la perception des maladies, la prise de décision, et peut-être la réponse thérapeutique,⁵⁰ y compris dans le domaine des MCV et MCVAS. La recherche se poursuit, mais des lacunes subsistent et cela a également été reconnu dans ces guidelines. Des exemples de sujets spécifiques concernant les aspects physiologiques, pathologiques, et les différences cliniques liées au sexe et au genre qui ont été étudiés en prenant en considération la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF), les réactions

indésirables aux médicaments, les tendances en matière de facteurs de risque et de sensibilisation aux maladies cardiovasculaires, les disparités entre les sexes dans la prise en charge et les résultats après un syndrome coronarien aigu (SCA).⁵¹⁻⁵⁸ De plus, les MCV après la transition ménopausique, les troubles de la grossesse et les affections gynécologiques ont récemment fait l'objet d'un examen.⁵⁹

3.2.3 Classification des risques des maladies cardiovasculaires

Les guidelines actuelles sur la prévention des MCV dans la pratique clinique se concentrent principalement, mais pas exclusivement, sur le risque et la prévention des MCVAS. Cela comprend les facteurs de risque, la prévision des risques, les modificateurs de risque, ainsi que des conditions cliniques qui augmentent souvent la probabilité de MCVAS. L'identification des patients qui vont profiter le plus des traitements de facteur de risque de MCVAS est basée sur les efforts de prévention de la MCVAS.

En général, plus le risque absolu de MCV est élevé, plus le bénéfice absolu du traitement des facteurs de risque est élevé et, par conséquent, moins le nombre de personnes à traiter pour prévenir un événement cardiovasculaire pendant une période donnée.^{60,61}

L'estimation du risque de MCV reste la pierre angulaire de ces guidelines et apparaît ainsi à l'avant-garde de la gestion proposée dans les schémas, qui sont résumés dans des organigrammes. L'âge est le principal facteur de risque de MCV.

Les femmes de moins de 50 ans et les hommes de moins de 40 ans sont presque invariablement à un faible risque de MCV sur 10 ans, mais peut avoir des facteurs de risque modifiables défavorables qui fortement augmentent leur risque de MCV à long terme.

Inversement, les hommes de plus de 65 ans et les femmes de plus de 75 ans ont presque toujours un risque élevé de MCV sur 10 ans. Ce n'est qu'entre 55 et 75 ans chez les femmes et entre 40 et 65 ans chez les hommes que le risque de MCV à 10 ans varie autour des seuils d'intervention couramment utilisés. Les catégories d'âge <50, et >70 ans doivent être utilisées avec prudence et souplesse.

Des tranches d'âge différentes peuvent être envisagées pour les hommes et les femmes et peuvent différer selon la région géographique. L'incertitude entourant les estimations de risque doit également être prise en compte. Le risque de MCV peut également être évalué chez les patients atteints de diabète de type 2 et les patients ayant une MCVAS établie.

Les populations ou les groupes de patients dans lesquels les risques de MCV doivent être pris en compte sont résumés et présentés dans le tableau 4. L'estimation du risque de MCV est disponible pour des

groupes de patients et permet d'estimer les bénéfices des interventions préventives comme l'arrêt du tabac (voir la [rubrique 4.5.1](#)), la réduction des lipides (voir la [rubrique 4.6.1.2](#)) et le traitement de l'HTA (voir la [rubrique 4.7.5.2](#)). L'estimation du risque et des avantages à vie peut être utilisée pour la communication dans le processus de prise de décision, en tenant compte des comorbidités, de la fragilité, des préférences des patients (ÉTAPE 1) et l'intensification (ÉTAPE 2) du traitement des facteurs de risque (figure 2).

3.2.3.1 Une approche progressive pour le traitement des FDR et l'intensification du traitement

Comme nous l'avons expliqué précédemment, les cibles et les objectifs pour le C-LDL, la PA et le contrôle de la glycémie chez les diabétiques restent les mêmes que ceux recommandés dans les guidelines récentes.³⁻⁵

Ces guidelines proposent une approche progressive de l'intensification du traitement comme un outil pour aider les médecins et les patients à atteindre ces cibles et s'adapter aux profils et aux préférences des patients. Ce principe (décrit dans la figure 2, en utilisant l'exemple d'une approche par étapes) n'est pas conceptuellement nouveau, mais reflète plutôt la pratique clinique de routine, en montrant les stratégies de traitement qui sont lancées, puis intensifiées, à la fois comme fait partie d'un processus décisionnel commun impliquant les professionnels de la santé et les patients.

Une approche par étapes commence par des objectifs de prévention pour tous, quel que soit le risque de MCV. Elle est suivie d'une stratification du risque de MCV et d'une discussion avec le patient sur les avantages potentiels du traitement.

Si un traitement est initié, son effet doit être évalué, et l'intensification ultérieure du traitement pour atteindre les objectifs finaux en matière de facteurs de risque doit être envisagée pour tous les patients, en tenant compte des avantages supplémentaires, des comorbidités et de la fragilité, qui convergent tous vers les préférences du patient dans le cadre d'une processus décisionnel partagé.

Dans le domaine du diabète, les études ont montré les avantages d'une approche progressive de l'intensification du traitement et ne soutiennent pas l'affirmation d'un "nihilisme thérapeutique", que ce soit chez les médecins ou chez les patients. En fait, il semble que la réalisation des objectifs du traitement soit similaire, que les effets secondaires soient moins nombreux et que la satisfaction des patients soit significativement plus élevée avec une telle approche.^{66,67}

Nous soulignons cependant que l'arrêt de l'évaluation des objectifs du traitement et/ou du traitement de

routine après la première étape est inapproprié. Les objectifs ultimes fondés sur des preuves de l'intensification du traitement sont optimaux du point de vue de la réduction du risque de MCV et doivent être envisagés chez tous les patients.

3.2.3.2 Estimation des risques chez les sujets en bon état de santé apparente

Les personnes apparemment en bonne santé sont celles qui n'ont pas de MCVAS établie, de diabète de type 2 ou de comorbidités graves. Dans les guidelines de prévention 2016 de l'ESC,² l'algorithme SCORE a été utilisé pour estimer le risque de décès par MCV sur 10 ans. Cependant, la morbidité liée aux MCV (infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal) combinée à la mortalité due aux MCV reflète mieux le fardeau total de l'MCVAS.

L'algorithme SCORE actualisé - SCORE2 - utilisé dans ces guidelines (voir figure 3), estime le risque individuel sur 10 ans d'événements fatals et non fatals (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez des personnes apparemment en bonne santé âgées de 40 à 69 ans et présentant des facteurs de risque non traités ou stables depuis plusieurs années.⁶⁸

Plusieurs considérations spécifiques s'appliquent à l'estimation du risque de MCV chez les personnes âgées. Premièrement, le gradient de la relation entre les facteurs de risque classiques, tels que les lipides et la PA, avec le risque de MCV s'atténue avec l'âge.⁶⁹ Deuxièmement, la survie sans MCV se dissocie progressivement de la survie globale avec l'âge, car le risque de mortalité non liée aux MCV augmente ("risque concurrent").⁷⁰ Pour ces raisons ; les modèles de risque traditionnels qui ne tiennent pas compte du risque concurrent de mortalité non-cardiovasculaire ont tendance à surestimer le risque réel de MCV sur 10 ans, et donc surestimer le bénéfice potentiel du traitement.⁷¹ L'algorithme SCORE2-OP estime les événements MCV fatals et non fatals de 5 ans et 10 ans (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ajustés en fonction des risques concurrents chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de \geq 70 ans.⁷²

SCORE2 et SCORE2-OP sont calibrés en quatre groupes de pays (risque faible, modéré, élevé et très élevé de MCV) qui sont regroupés en fonction des taux nationaux de mortalité par MCV publiés par l'OMS (tableau supplémentaire 3 et figure 4).⁷³

Pays à faible risque : Belgique, Danemark, France, Palestine, Luxembourg, Norvège, Espagne, Suisse, Pays-Bas et Royaume-Uni (UK). Pays à risque modéré : Allemagne, Autriche, Chypre, Finlande, Grèce, Irlande, Islande, Italie, Malte, Portugal, Saint-Marin, Slovénie et Suède. Pays à haut risque : Albanie, Bosnie-Herzégovine, Croatie, Estonie,

Tableau 4 : Catégories des patients et les risques des maladies cardiovasculaires associés

Catégorie des patients	Sous-groupe	Catégorie de risque	Estimation de risque de MCV et bénéfice de traitement
Personnes en bon état de santé apparente			
Personnes sans MCVAS établie, diabète sucré, IRC, hypercholestérolémie familiale.	<50 ans	Risque faible à très élevé	Estimation du risque de MCV à 10 ans (SCORE2). Estimation du risque et du bénéfice à vie du traitement des facteurs de risque (par exemple avec le modèle LIFE-MCV) pour faciliter la communication du risque de MCV et du bénéfice du traitement.
	50-69 ans	Risque faible à très élevé	Estimation du risque de MCV à 10 ans (SCORE2). Estimation du bénéfice à vie du traitement des facteurs de risque (par exemple avec le modèle LIFE-MCV à vie) pour faciliter la communication du bénéfice du traitement.
	≥70 ans	Risque faible à très élevé	Estimation du risque de MCV à 10 ans (SCORE2-OP). Estimation du bénéfice à vie du traitement des facteurs de risque (par exemple avec le modèle LIFE-MCV à vie) pour faciliter la communication du bénéfice du traitement.
Patients atteints d'IRC			
IRC sans diabète ou MCVAS	IRC modérée (DFGe 30-44 mL/min/1,73 m ² et ACR <30 ou DFGe 45-59 mL/min/1,73 m ² et ACR 30-300 ou DFGe ≥60 mL/min/1,73 m ² et ACR >300)	Risque élevé	N/A
	IRC sévère (DFGe <30 mL/min/1,73 m ² ou DFGe 30-44 mL/min/1,73 m ² et ACR >30)	Risque très élevé	N/A
Hypercholestérolémie Familiale			
Associé à des taux de cholestérol nettement élevés	N/A	Risque élevé	N/A
Patients atteints de diabète type 2			
Les patients atteints de diabète de type 1 âgés de plus de 40 ans peuvent également être classés selon les critères suivants	Patients souffrant d'un diabète de courte durée bien contrôlé (par exemple, depuis moins de 10 ans), ne présentant pas de signes de LOC et ne présentant pas d'autres facteurs de risque de MCVAS.	Risque modéré	N/A
	Patients atteints de DS sans MCVAS et/ou LOC sévère et ne remplissant pas les critères de risque modéré	Risque élevé	Estimation du risque résiduel de MCV à 10 ans après les objectifs de prévention générale (par exemple avec le score de risque ADVANCE ou le modèle DIAL). Considérer le risque de MCV au cours de la vie et l'estimation du traitement des facteurs de risque (par exemple, le modèle DIAL).
	Patients atteints de DS avec MCVAS établie et/ou LOC sévère ^{87,93-95} - DFGe <45 mL/min/1,73 m ² indépendamment de l'albuminurie - DFGe 45-59 mL/min/1,73 m ² et microalbuminurie (ACR 30 -300 mg/g) - Protéinurie (ACR >300 mg/g) - Présence d'une maladie microvasculaire dans au moins 3 sites différents (par ex. microalbuminurie plus rétinopathie plus neuropathie)	Risque très élevé	Estimation du risque résiduel de MCV à 10 ans après les objectifs de prévention générale (par exemple avec le score de risque SMART pour les MCV établies ou avec le score de risque ADVANCE ou avec le modèle DIAL). Considérer le risque de MCV au cours de la vie et estimation du traitement des facteurs de risque (par exemple, le modèle DIAL).
Patients atteints de MCVAS établie			
MCVAS documentée, clinique ou non équivoque sur l'imagerie. Les MCVAS cliniques documentées comprennent les antécédents d'AOMI, de SCA, de revascularisation coronaire et d'autres procédures de revascularisation artérielle, d'AVC et d'AIT, d'anévrisme aortique et de PAD. Une MCVAS documentée de manière non équivoque sur l'imagerie comprend une plaque sur une coronarographie ou une échographie carotidienne ou sur une CTA. Il ne s'agit PAS d'une augmentation des paramètres d'imagerie continue tels que l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide.	N/A	Risque très élevé	Estimation du risque résiduel de MCV après les objectifs de prévention générale (par exemple, risque à 10 ans avec le score de risque SMART pour les patients atteints de MCV établie ou risque à 1 ou 2 ans avec le score de risque EUROASPIRE pour les patients atteints de coronaropathie). Considérer le risque de MCV au cours de la vie et l'estimation des bénéfices du traitement des facteurs de risque (par exemple, le modèle SMART-REACH ; ou le modèle DIAL en cas de diabète).

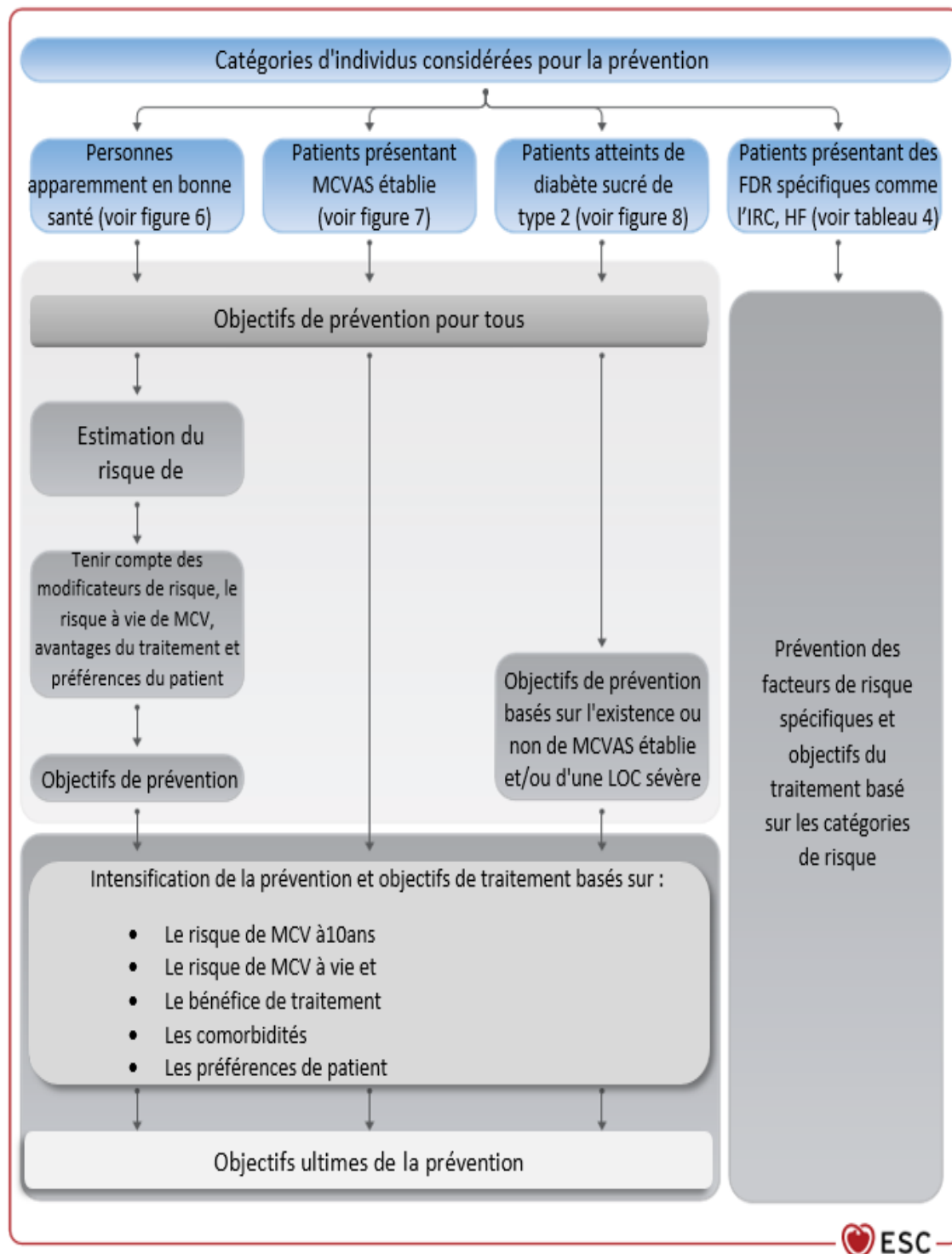


Figure 2 : Exemples d'une approche par étapes pour la stratification de risque et les options de traitement

DS : Diabète Sucré ; **HF** : Hypercholestérolémie Familiale ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **LOC** : Lésions des Organes Cibles ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse

Hongrie, Kazakhstan, Pologne, République tchèque, Slovaquie et Turquie. Pays à très haut risque : Algérie, Arménie, Azerbaïdjan, Belarus, Bulgarie, Égypte, Géorgie, Kirghizistan, Lettonie, Liban, Libye, Lituanie, Monténégro, Maroc, République de Moldova, Roumanie, Fédération de Russie, Serbie, Syrie, Ex-République yougoslave de Macédoine, Tunisie, Ukraine et Ouzbékistan. Une approche multiplicatrice a été utilisée pour convertir les taux de mortalité par MCV en événements cardiovasculaires fatals et non

fatals.⁷⁴ L'algorithme SCORE2 est accessible dans l'application ESC MCV Risk app (disponible gratuitement dans les magasins d'applications) et dans les graphiques de risque pour les quatre groupes de pays (Figure 4). Les graphiques SCORE2 ne s'appliquent pas aux personnes atteintes de MCV documentées ou d'autres affections à haut risque telles que le diabète, l'HF ou d'autres troubles (génétiques ou de lipides rares ou de la PA), l'IRC et chez les femmes enceintes.

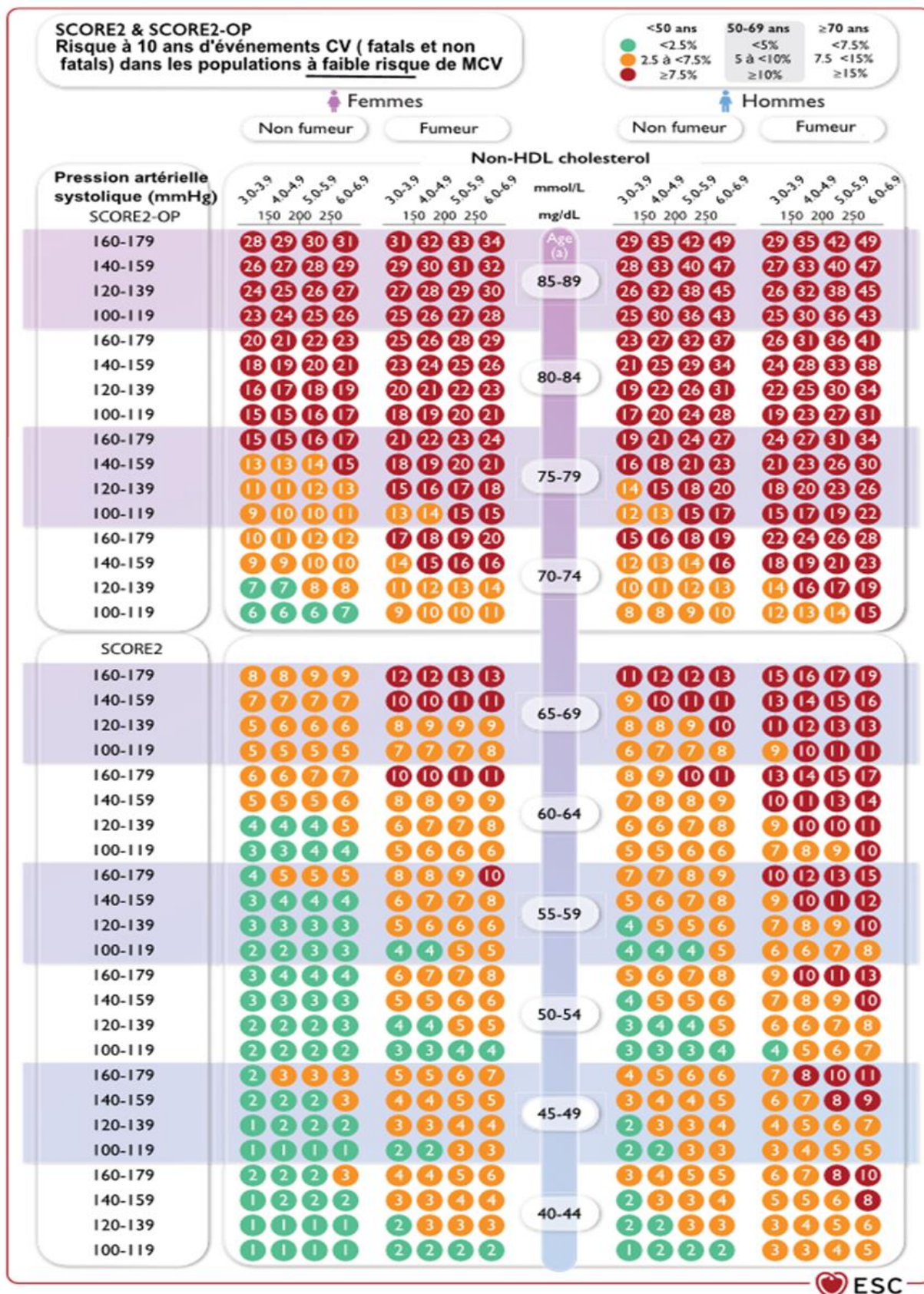
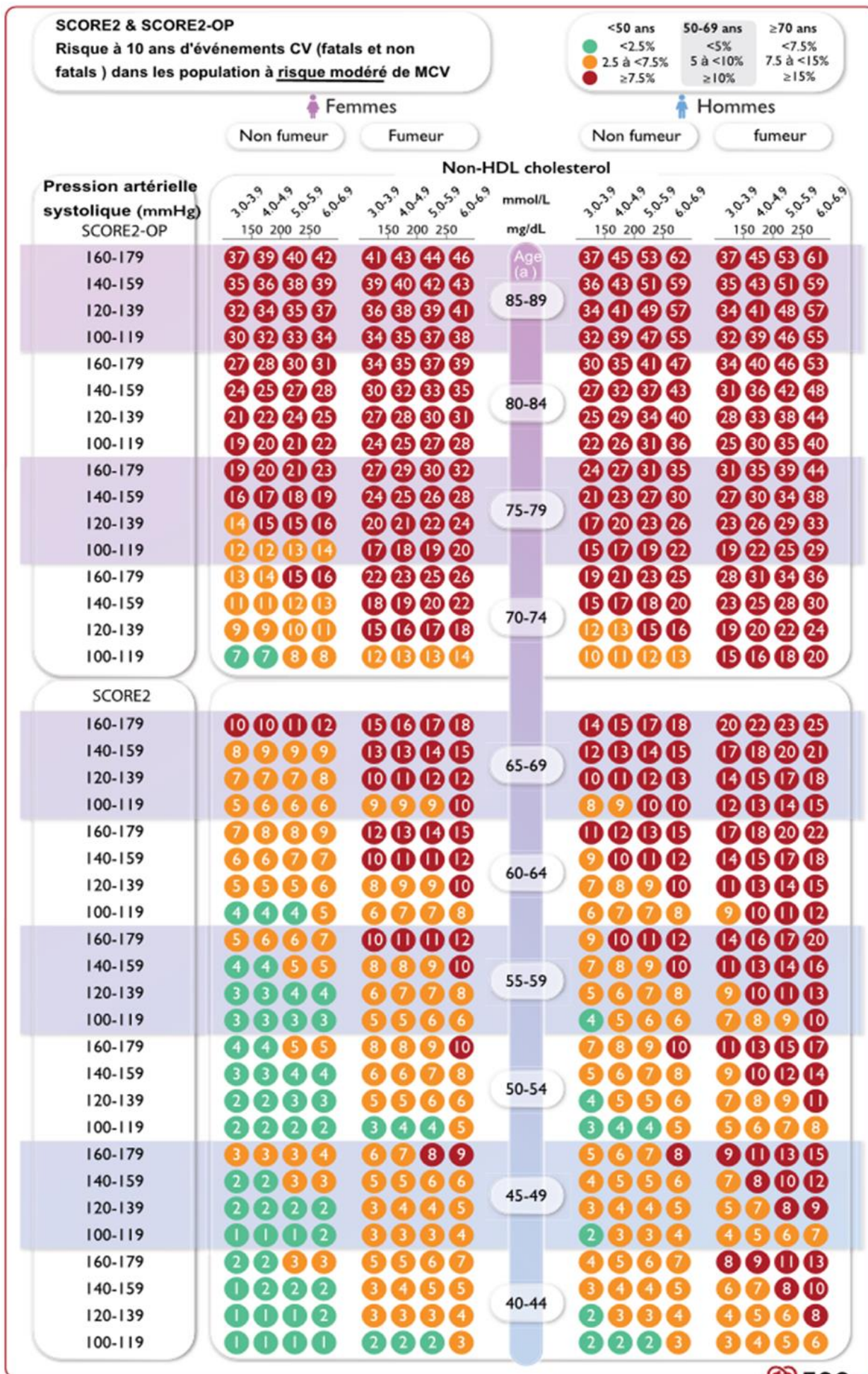
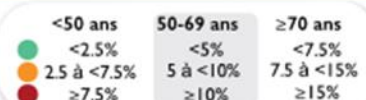


Figure 3 : Tableaux de risque SCORE2 et SCORE 2-OP pour les maladies cardiovasculaires fatales et non fatales (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).^{68,72}

CV : Cardiovasculaire ; **HDL-C :** Cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; **MCVAS :** Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **MCV :** Maladies Cardiovasculaires ; **SCORE :** Estimation Du Risque Coronarien Systémique ; **SCORE2 :** Estimation Du Risque Coronarien Systémique 2 ; **PAS :** Pression artérielle systolique. Pour les personnes apparemment en bonne santé âgées de 40 à 69 ans, l'algorithme SCORE2 est utilisé pour estimer le risque à 10 ans de MCV fatal et non fatal (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).⁶⁸ Pour les personnes apparemment en bonne santé âgées de plus de 70 ans, l'algorithme SCORE2-OP est utilisé.⁷²



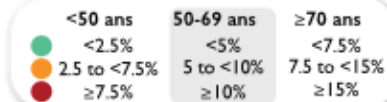
SCORE2 & SCORE2-OP
Risque à 10 ans d'événements CV (fatals et non fatals) dans les populations à risque élevé de MCV



		Femmes				Hommes													
		Non fumeur		Fumeur		Non fumeur		Fumeur											
Pression artérielle systolique (mmHg)	SCORE2-OP	Non-HDL cholesterol																	
		3.0-3.9		4.0-4.9		5.0-5.9		6.0-6.9											
		150	200	250	150	200	250	mmol/L	mg/dL	150	200	250	150	200	250				
160-179		53	55	57	58	58	59	61	63	Age (a)	42	49	57	65	41	49	56	65	
140-159		50	52	54	55	55	56	58	60	85-89	40	47	55	63	40	47	54	62	
120-139		47	49	51	52	52	53	55	57		38	45	53	61	38	45	52	60	
100-119		44	46	48	50	49	51	52	54		36	43	51	58	36	43	50	58	
160-179		40	42	44	45	49	51	53	55	80-84	34	40	45	51	38	44	50	56	
140-159		36	38	39	41	44	46	48	50		31	36	42	47	35	40	46	52	
120-139		32	34	36	37	40	42	44	46		29	33	38	44	32	37	42	48	
100-119		29	31	32	34	36	38	40	41		26	30	35	40	29	34	39	44	
160-179		29	31	32	34	41	43	45	47	75-79	28	32	35	39	35	39	44	48	
140-159		25	27	28	29	35	37	39	41		24	27	31	34	31	34	38	43	
120-139		22	23	24	25	31	32	34	36		21	24	27	30	27	30	34	37	
100-119		18	19	20	22	26	28	29	31		18	20	23	26	23	26	29	33	
160-179		21	22	24	25	33	35	37	39	70-74	23	25	27	29	33	35	38	41	
140-159		17	18	19	20	28	29	31	33		19	20	22	24	27	29	32	34	
120-139		14	15	16	17	23	24	26	27		15	17	18	20	22	24	26	28	
100-119		11	12	13	14	19	20	21	22		12	14	15	16	18	20	22	23	
SCORE2		3.0-3.9		4.0-4.9		5.0-5.9		6.0-6.9				3.0-3.9		4.0-4.9		5.0-5.9		6.0-6.9	
160-179		15	16	17	18	26	27	29	30	65-69	17	18	20	22	25	28	30	32	
140-159		12	13	14	14	21	22	23	24		14	15	16	18	21	23	25	27	
120-139		10	10	11	11	16	17	18	19		11	12	13	15	17	19	20	22	
100-119		8	8	8	9	13	14	14	15		9	10	11	12	14	15	17	18	
160-179		11	11	12	13	20	21	23	25	60-64	13	13	16	18	20	23	25	28	
140-159		8	9	9	10	15	16	18	19		10	11	13	14	16	18	20	23	
120-139		6	7	7	8	12	13	14	15		8	9	10	11	13	15	16	18	
100-119		5	5	6	6	9	10	11	11		6	7	8	9	10	12	13	15	
160-179		7	8	9	10	15	16	18	20	55-59	9	11	12	14	16	19	21	24	
140-159		5	6	7	7	11	12	14	15		7	8	10	11	13	15	17	19	
120-139		4	4	5	5	8	9	10	11		6	6	7	9	10	11	13	15	
100-119		3	3	4	4	6	7	8	8		4	5	6	7	8	9	10	12	
160-179		5	5	6	7	11	13	14	16	50-54	7	8	10	11	13	15	18	21	
140-159		3	4	4	5	8	9	10	12		5	6	7	9	10	12	14	16	
120-139		3	3	3	4	6	7	8	9		4	5	5	6	7	9	10	12	
100-119		2	2	2	3	4	5	6	6		3	3	4	5	6	7	8	9	
160-179		3	4	4	5	8	10	11	13	45-49	5	6	8	9	10	13	15	18	
140-159		2	3	3	4	6	7	8	9		4	5	6	7	8	9	11	14	
120-139		2	2	2	2	4	5	6	6		3	3	4	5	6	7	8	10	
100-119		1	1	2	2	3	3	4	5		2	2	3	4	4	5	6	7	
160-179		2	2	3	4	6	7	9	10	40-44	4	5	6	7	8	10	13	16	
140-159		1	2	2	2	4	5	6	7		3	3	4	5	6	7	9	11	
120-139		1	1	1	2	3	4	4	5		2	2	3	4	4	5	7	8	
100-119		1	1	1	1	2	2	3	3		1	2	2	3	3	4	5	6	

SCORE2 & SCORE2-OP

Risque à 10ans d'événements CV (fatals and non-fatals)
dans les populations à risque CV très élevé



PAS (mmHg)	Femmes				Hommes											
	Non-fumeur		Fumeur		Non-fumeur		Fumeur									
	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9								
SCORE2-OP	Non-HDL cholesterol mmol/L mg/dL															
	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250				
160-179	62	63	64	65	65	66	67	68	49	54	59	64	49	54	59	64
140-159	60	61	62	63	63	64	65	66	48	53	58	63	48	53	58	63
120-139	58	59	60	61	61	62	63	65	47	52	56	61	47	52	56	61
100-119	56	57	58	60	59	60	61	63	46	50	55	60	46	50	55	60
160-179	53	54	55	57	59	60	62	63	44	48	52	56	47	51	55	59
140-159	50	51	52	54	56	57	59	60	42	46	49	53	45	49	52	56
120-139	47	48	49	51	53	54	56	57	40	43	47	51	43	46	50	54
100-119	44	45	47	48	50	51	53	54	38	41	45	48	40	44	48	51
160-179	44	46	47	48	53	55	56	58	40	42	45	48	45	48	51	54
140-159	41	42	43	45	49	51	52	53	37	39	42	44	42	44	47	50
120-139	37	39	40	41	46	47	48	49	34	36	39	41	39	41	44	47
100-119	34	35	36	37	42	43	44	46	31	33	36	38	36	38	41	43
160-179	37	38	39	41	48	49	51	52	35	37	39	40	43	45	47	49
140-159	33	34	35	36	43	44	46	47	32	33	35	36	39	41	42	44
120-139	29	30	31	32	39	40	41	43	28	30	31	33	35	36	38	40
100-119	26	27	28	29	34	36	37	38	25	26	28	29	31	33	34	36
SCORE2	Age (a)															
160-179	85-89								65-69							
140-159	80-84								60-64							
120-139	75-79								55-59							
100-119	70-74								50-54							
160-179	65-69								45-49							
140-159	60-64								40-44							
120-139	55-59															
100-119	50-54															
160-179	45-49															
140-159	40-44															
120-139																
100-119																
160-179																
140-159																
120-139																
100-119																
160-179																
140-159																
120-139																
100-119																
160-179																
140-159																
120-139																
100-119																

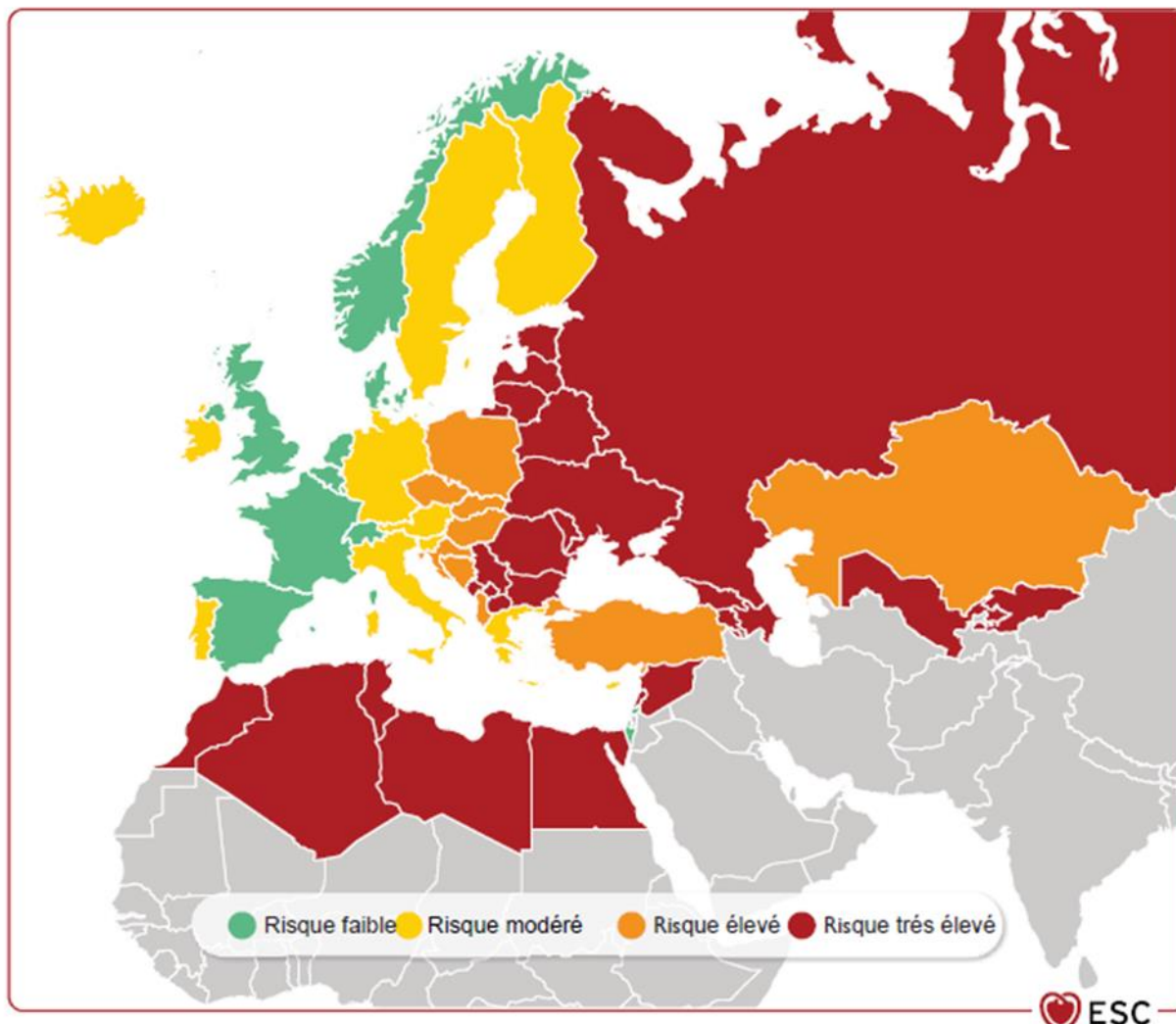


Figure 4 : Taux de mortalité cardiovasculaire dans des régions à risque selon l'OMS ^{68,72,73}

Pays à faible risque : Belgique, Danemark, France, Israël, Luxembourg, Norvège, Espagne, Suisse, Pays-Bas et Royaume-Uni.

Pays à risque modéré : Autriche, Chypre, Finlande, Allemagne, Grèce, Irlande, Islande, Italie, Malte, Portugal, Saint-Marin,

Slovénie et Suède. **Pays à haut risque :** Albanie, Bosnie-Herzégovine, Croatie, République tchèque, Estonie, Hongrie, Kazakhstan, Pologne, Slovaquie, et la Turquie. **Pays à très haut risque :** Algérie, Arménie, Azerbaïdjan, Belarus, Bulgarie, Égypte, Géorgie, Kirghizistan, Lettonie, Liban, Libye, Lituanie, Monténégro, Maroc, République de Moldavie, Roumanie, Fédération de Russie, Serbie, Syrie, ARYM (Macédoine), Tunisie, Ukraine et Ouzbékistan.

Pour estimer le risque sur 10 ans d'une personne de contracter un total d'événements cardiovasculaires, il faut d'abord identifier le groupe de pays correct et le tableau de risque qui l'accompagne pour son sexe, son statut tabagique et son âge (le plus proche). Dans ce tableau, on trouve alors la cellule la plus proche de la PA et du non-HDL-C de la personne. Les estimations du risque doivent ensuite être ajustées à la hausse à mesure que la personne se rapproche de la catégorie d'âge suivante.

3.2.3.3 Traduction du risque des maladies cardiovasculaires en un traitement seuil

Bien qu'aucun seuil de risque ne soit universellement applicable, l'intensité du traitement devrait augmenter avec l'augmentation du risque de MCV. Dans des cas individuels, Cependant, un seuil inférieur de risque total de MCV n'exclut pas le traitement des facteurs de risque.

Inversement, un seuil élevé de risque total de MCV n'implique un traitement "obligatoire". Sur l'ensemble des risques de MCV, la décision d'initier des interventions reste une question de considération individuelle et de prise de décision partagée (voir également la [rubrique 4.1](#)).

En général, les recommandations de traitement des facteurs de risque sont basées sur des catégories de risque de MCV (« faible à modéré », « élevé » et « très élevé »).

Les niveaux de risque seuils pour ces catégories sont numériquement différents selon les groupes d'âge afin d'éviter le sous-traitement chez les jeunes et d'éviter le sur-traitement chez les personnes âgées. Comme l'âge est l'un des principaux facteurs de risque de MCV, mais que le bénéfice du traitement des facteurs de risque à vie est plus élevé chez les personnes plus jeunes, les seuils de risque pour envisager un traitement sont plus bas chez les personnes plus jeunes (tableau 5).

Tableau 5 : Les catégories de risque CV selon SCORE2 et SCORE2-OP chez les personnes apparemment en bonne santé en fonction de l'âge

	<50 ans	50-69 ans	≥70 ans ^a
Risque faible à modéré de MCV : le traitement des facteurs de risque n'est généralement pas recommandé.	<2.5%	<5%	<7.5%
Risque élevé de MCV : le traitement des facteurs de risque doit être envisagé.	2.5 à <7.5%	5 à <10%	7.5 à <15%
Risque très élevé de MCV : traitement des facteurs de risque généralement recommandé ^a .	≥7.5%	≥10%	≥15%

MCV : maladie cardiovasculaire.

^aChez les personnes apparemment en bonne santé âgées de > à 70 ans, la recommandation de traitement pour les médicaments hypolipémiants est la classe IIb (« peut être considéré »)

La division de la population en trois groupes d'âge distincts (<50, 50 à 69 ans et > à 70 ans) entraîne une augmentation discontinue des seuils de risque pour les risques faibles à modérés, élevés et très élevés. En réalité, l'âge est évidemment continu, et une application sensible des seuils dans la pratique clinique nécessiterait une certaine souplesse dans la gestion de ces seuils de risque à mesure que les patients se dirigent vers le groupe d'âge suivant ou ont récemment dépassé le seuil d'âge. La figure 5 illustre comment une augmentation continue de l'âge est liée à l'augmentation des seuils de risque et peut servir de guide pour la pratique quotidienne.

Les catégories de risque ne se traduisent pas « automatiquement » par des recommandations pour

commencer un traitement médicamenteux. Dans tous les groupes d'âge, la prise en compte des modificateurs de risque, du risque de MCV à vie, du bénéfice du traitement, des comorbidités, de la fragilité et des préférences des patients peut guider d'avantage les décisions de traitement.

Notez également que de nombreux patients peuvent se diriger vers une catégorie à faible risque sans prendre des médicaments, mais simplement en arrêtant de fumer.

Enfin, notez que les personnes âgées de ≥ à 70 ans peuvent présenter un risque très élevé tout en étant à la PAS cible, et que la prévention primaire avec des médicaments hypolipémiants chez les personnes âgées est une recommandation de classe IIb « peut-être envisager » ; voir [rubrique 4.6](#).

Dans la tranche d'âge de 50 à 69 ans, un seuil de risque de mortalité par MCV à 10 ans de 5 % estimé à l'aide de l'algorithme SCORE précédemment utilisé, correspond en moyenne à un seuil de risque de MCV fatale et non fatale de 10 % estimé avec SCORE2, car environ le même nombre de personnes sont au-dessus du seuil de risque et seraient admissibles au traitement.⁶⁸ Comme les seuils de risque de MCV à 10 ans guident les décisions de traitement et ont un impact sur les coûts et les ressources des soins de santé, les pays ou les régions peuvent décider d'utiliser des seuils de traitement plus élevés ou plus bas.

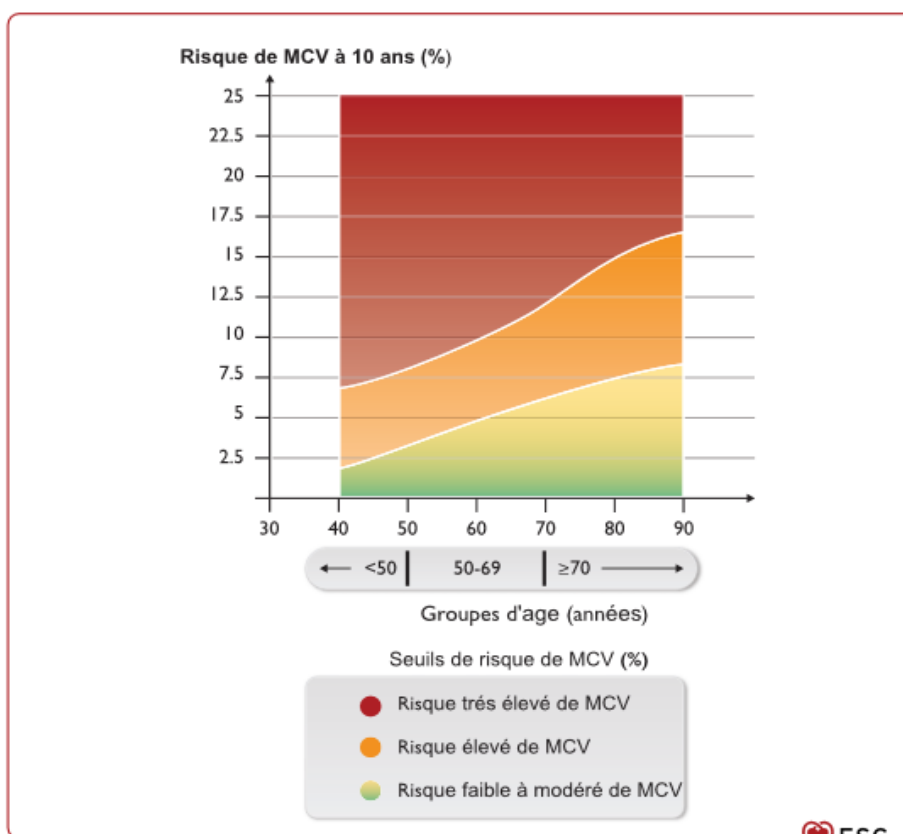


Figure 5 : Représentation schématique de l'augmentation de seuil du risque dans les 10 ans des maladies cardiovasculaires à travers les différents groupes d'âge.

MCV : maladie cardiovasculaire.

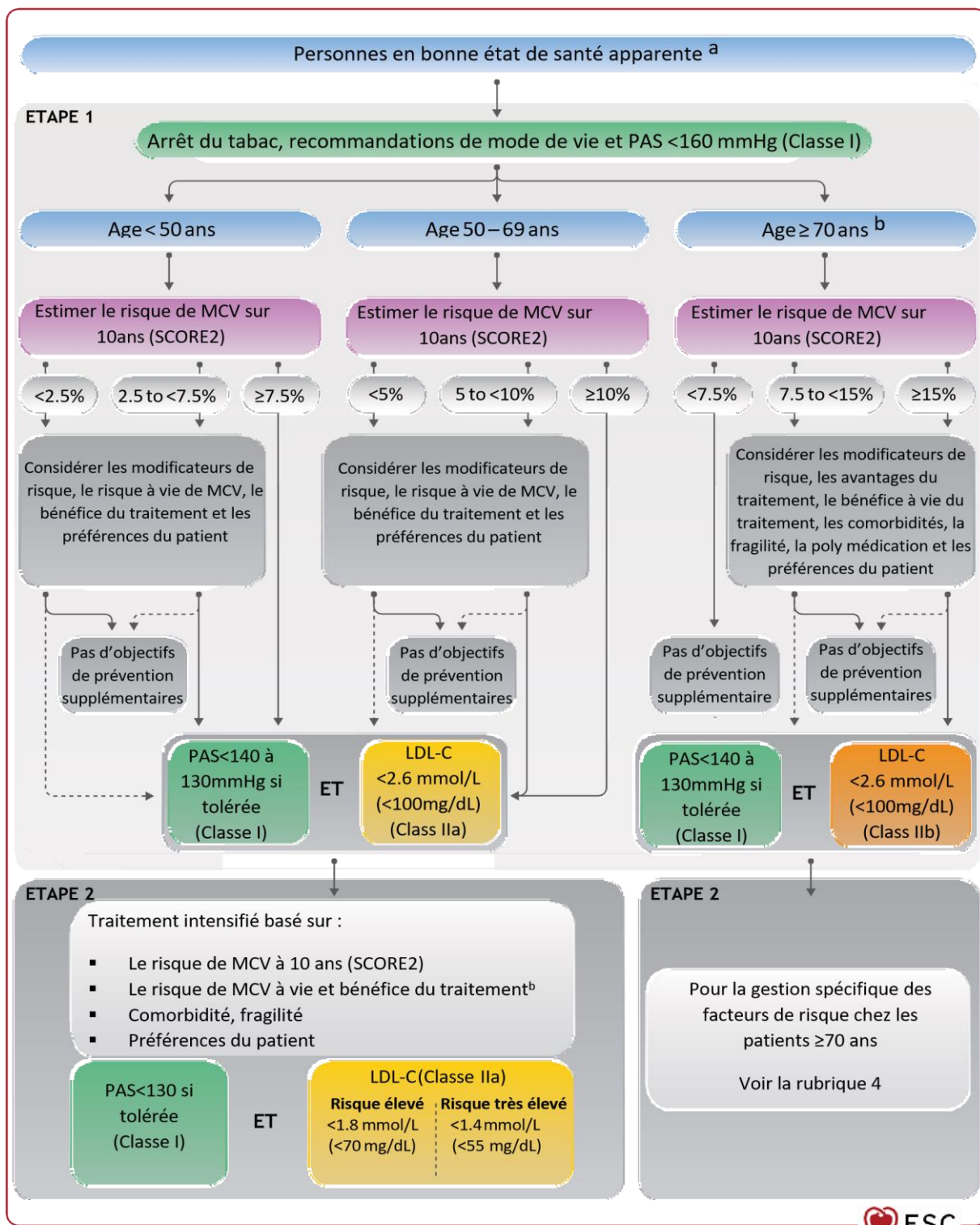


Figure 6 : Organigramme de risque des maladies cardiovasculaire et de traitement des facteurs de risque chez des personnes apparemment en bonne santé.

DS : Diabète Sucré ; **ESC** : Société Européenne De Cardiologie ; **HF** : Hypercholestérolémie Familiale ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **LIFE-CVD** : Perspective de L'Esperance de vie dans la Maladie Cardiovasculaire ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **PAS** : Pression artérielle systolique ; **SCORE2** : Estimation Du Risque Coronarien Systémique 2 ; **SCORE2-OP** : Estimation Systématique Du Risque Coronarien 2-Personnes Agées. Les lignes pleines représentent les options par défaut pour la majorité des personnes. Les lignes en pointillés représentent des choix alternatifs pour certains, en fonction des caractéristiques et des conditions spécifiques au patient indiquées dans les cases. Les objectifs ultimes du traitement pour la PAS (<130 mmHg) et le LDL-C (selon le niveau de risque) selon les lignes directrices respectives de l'ESC doivent être poursuivis comme indiqué. L'approche par étapes doit être appliquée dans son ensemble : après l'ÉTAPE 1, il est obligatoire d'envisager de passer aux objectifs intensifiés de l'ÉTAPE 2. Les scores de risque sont disponibles dans l'application de calcul du risque de MCV de l'ESC pour les appareils mobiles (<https://www.escardio.org/Education/ESCPrevention-of-MCV-Programme/Risk-assessment/esc-MCV-risk-calculation-app>) et sur des sites web tels que <https://www.u-prevent.com>. ^aNe comprend pas les patients atteints de MCV, de DS, d'IRC ou de HF. ^ble modèle LIFE-MCV pour l'estimation du risque de MCV à vie et du bénéfice du traitement est calibré pour les régions à faible et moyen risque (voir encadré 1).

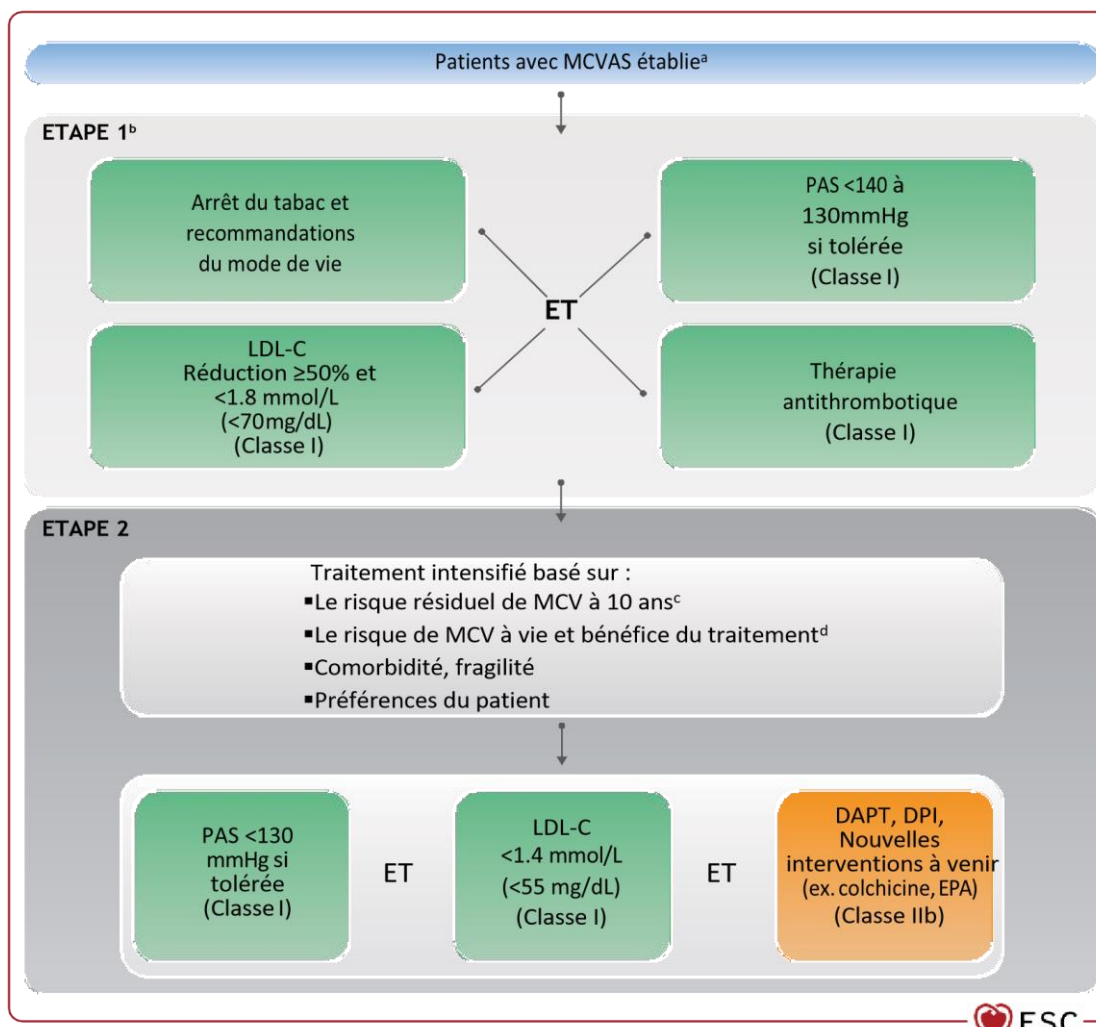


Figure 7 : Organigramme de risque cardiovasculaire et de traitement des facteurs de risque chez les patients atteints des maladies athéroscléreuses établies.

SCA : Syndrome coronarien aigu ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **RC** : Réhabilitation Cardiaque ; **DAPT** : Double Thérapie Antiplaquettaire ; **DS** : Diabète Sucré ; **ESC** : Société Européenne de Cardiologie ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **PAS** : Pression artérielle systolique. Les objectifs thérapeutiques ultimes pour la PAS (<130mmHg) et le LDL-C (selon le niveau de risque) conformément aux guidelines de l'ESC^{3,4} doivent être poursuivis comme indiqué. L'approche par étapes doit être appliquée dans son ensemble : après l'ÉTAPE 1, il est obligatoire de passer aux objectifs intensifiés de l'ÉTAPE 2. Les scores de risque sont disponibles dans l'application ESC MCV Risk Calculator pour les appareils mobiles (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-MCV-Programme/Risk-assessment/esc-MCV-risk-calculationapp>) et le site web <https://www.u-prevent.com>.^aPour les patients atteints de DS, voir le diagramme de DS (figure 8).^bPour les patients ayant récemment subi un SCA, ces objectifs de prévention font partie de la participation à la RC (classe I/A).^cPour les patients âgés de plus de 70 ans, un risque élevé à 10 ans peut être associé à un bénéfice absolu moindre du traitement au cours de la vie en raison de l'espérance de vie limitée. ^dLe bénéfice du traitement au cours de la vie est exprimé en termes de vie supplémentaire sans MCV gagnée grâce à une certaine intervention ou intensification du traitement.

3.2.3.4 Estimation de risque et traitement des FDR chez les personnes en bon état de santé apparente âgées entre 50-69 ans

L'arrêt du tabac, des recommandations sur le mode de vie et une PAS <160mmHg sont recommandés pour tous (figure 6). Un risque de MCV sur 10 ans (événements MCVAS fatal et non fatal) $\geq 10\%$ est généralement considéré comme un "risque très élevé", et le traitement des facteurs de risque de MCV est recommandé. Un risque de MCV sur 10 ans de 5 à <10% est considéré comme un "risque élevé", et le traitement des facteurs de risque doit être envisagé, en tenant compte des modificateurs du risque de MCV, du risque à vie et du bénéfice du traitement

(dans les régions à risque faible ou modéré, encadré 1), ainsi que des préférences du patient. Un risque de MCV sur 10 ans <5% est considéré comme un "risque faible à modéré", et ne donne généralement pas droit à un traitement des facteurs de risque, à moins qu'un ou plusieurs modificateurs du risque (voir la rubrique 3.3) n'augmentent le risque, ou que le risque estimé sur la durée de vie et le bénéfice du traitement ne soient considérés comme substantiels.

3.2.3.5 Estimation des risques et l'estimation du traitement des FDR chez les sujets en bon état de santé apparente d'âge ≥ 70 ans

L'arrêt du tabac, des recommandations sur le mode de vie et un PAS <160mmHg sont recommandés pour

tous (Figure 6). L'âge est le principal facteur de risque de MCV et le risque estimé de MCV à 10 ans de presque toutes les personnes âgées de plus de 70 ans dépasse les seuils de risque conventionnels. De même, le bénéfice à vie du traitement en termes de temps gagné sans MCV est plus faible chez les personnes âgées. Par conséquent, les seuils de risque de MCV pour le traitement des facteurs de risque sont plus élevés chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de plus de 70 ans. Un risque de MCV à 10 ans >15% est généralement considéré comme un "risque très élevé", et le traitement des facteurs de risque de MCVAS est recommandé (note : la recommandation pour le traitement hypolipidémiant chez les personnes apparemment en bonne santé ≥70 ans est de classe IIb ; "peut être envisagé", voir la rubrique 4.6). Un risque de MCV à 10 ans de 7,5 à <15% est considéré comme un "risque élevé", et le traitement des facteurs de risque doit être envisagé en tenant compte des modificateurs du risque de MCV, de la fragilité, du bénéfice du traitement à vie (dans les régions à risque faible et modéré, encadré 1), des comorbidités, de la poly médication et des préférences du patient. Étant donné la nature subjective de nombre de ces facteurs, il n'est pas possible de définir des critères stricts pour ces considérations. Un risque de MCV sur 10 ans <7,5 % est considéré comme un "risque faible à modéré" et n'est généralement pas admissible à un traitement des facteurs de risque, à

moins qu'un ou plusieurs modificateurs du risque (rubrique 3.3) n'augmentent le risque ou que le risque estimé sur la durée de vie et le bénéfice du traitement soit considéré comme substantiel.⁷⁵⁻⁷⁹

3.2.3.6 L'estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les sujets en bon état de santé apparente < 50 ans

L'arrêt du tabac, des recommandations sur le mode de vie et une PAS <160mmHg sont recommandés pour tous (figure 6).

Le risque de MCV à 10 ans chez des personnes relativement jeunes et apparemment en bonne santé est en moyenne faible, même en présence de niveaux élevés de facteurs de risque, mais le risque de MCV à vie est dans ces circonstances très élevé.

Chez les personnes de moins de 50 ans apparemment en bonne santé, un risque de MCV sur 10 ans ≥7,5 % est généralement considéré comme un "risque très élevé", car ce risque est lié à un risque élevé au cours de la vie, et le traitement des facteurs de risque de MCVAS est recommandé. Un risque de MCV à 10 ans de 2,5 à <7,5 % est considéré comme un "risque élevé", et le traitement des facteurs de risque doit être envisagé en tenant compte des modificateurs du risque de MCV, du risque à vie et du bénéfice du traitement (dans les régions à risque faible et modéré), ainsi que des préférences du patient. Un risque de MCV sur 10 ans <2,5 % est considéré comme un

Encadré 1 : Estimation du risque de MCV et du bénéfice de traitement au cours de la vie

La prévention des MCV par le traitement des facteurs de risque se fait généralement dans une perspective à vie. Le risque de MCV au cours d'une vie peut être estimé par l'expérience clinique à l'aide de critères cliniques tels que l'âge, les niveaux de facteurs de risque (ou leur évolution), les modificateurs de risque, etc. Ou estimé chez des personnes apparemment en bonne santé, des patients atteints de MCVAS avérée et des personnes atteintes de DS de type 2 présentant des scores de risque de MCV spécifiques au cours de leur vie.⁷⁵⁻⁷⁷ Le bénéfice à vie de la gestion des facteurs de risque peut être estimé en combinant des modèles de risque à vie avec des HR dérivés d'ECR, de méta-analyses d'ECR ou d'études de randomisation mendélienne, qui peuvent fournir des estimations des effets du traitement à plus long terme des facteurs de risque. Des calculateurs en ligne (tels que l'application ESC MCV Risk) peuvent être utilisés pour estimer le bénéfice moyen au cours de la vie de l'arrêt du tabac (voir également la Figure 11), de la réduction des lipides (voir également la Figure 12) et de la réduction de la pression artérielle (voir également la Figure 15) au niveau de chaque patient, exprimé en années de vie sans MCV supplémentaires.⁷⁸ Le bénéfice moyen à vie est facile à interpréter et peut améliorer la communication des bénéfices potentiels du traitement aux patients dans le cadre d'un processus de décision partagé. Cela peut à son tour accroître l'engagement du patient, son auto-efficacité et sa motivation à adhérer aux changements de mode de vie et au traitement médicamenteux.

Le risque à vie est une estimation de l'âge auquel il y a une probabilité de 50 % qu'une personne soit victime d'une MCV ou décède. Le bénéfice à vie est la différence numérique entre l'âge prévu auquel il y a une probabilité de 50 % qu'une personne ait subi un événement cardiovasculaire ou soit décédée avec et sans le traitement proposé. Actuellement, il n'existe pas de seuil de traitement officiel pour le bénéfice moyen à vie. En outre, l'estimation du bénéfice individuel à vie doit être considérée à la lumière de la durée estimée du traitement. La durée du traitement à vie sera généralement plus longue chez les jeunes que chez les personnes âgées. L'effet et la durée du traitement déterminent le "retour sur investissement" individuel du traitement des facteurs de risque. Dans le cadre d'un processus de décision partagé entre le prestataire de soins et le patient, le bénéfice minimum souhaité d'un certain traitement doit être établi, un processus dans lequel les préférences du patient, les inconvénients attendus du traitement et les coûts peuvent être pris en compte.

DS : Diabète Sucré ; **ECR** : Essai Contrôlé Randomisé ; **ESC** : Société Européenne De Cardiologie ; **HR** : Hasard Ratio ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **PA** : Pression Artérielle.

"risque faible à modéré" et n'est généralement pas éligible à un traitement des facteurs de risque, à moins qu'un ou plusieurs modificateurs de risque (voir [rubrique 3.3](#)) n'augmentent le risque ou que le risque estimé à vie et le bénéfice du traitement ne soient considérés comme substantiels (voir encadré 1) (figure 6).⁷⁵⁻⁷⁸ Dans le cadre de la communication sur les risques avec des personnes plus jeunes, la perspective des avantages à vie peut être utile, de même que la discussion sur la possibilité d'éviter un événement cardiovasculaire dévastateur à court ou moyen terme, même si le risque cardiovasculaire à 10 ans peut être très faible. Les prédictions du risque de MCV, ainsi que les prédictions du bénéfice à vie du traitement des facteurs de risque, sont susceptibles d'être imprécises à un très jeune âge (<40 ans). À cet âge, un traitement médicamenteux hypolipidémiant et hypotenseur n'est généralement pas envisagé, sauf pour les patients souffrant d'IC ou de troubles spécifiques de la PA. Un mode de vie sain qui est maintenu tout au long de vie est plus pertinent pour les très jeunes. Les études de randomisation mendélienne illustrent très bien le fait que des différences relativement faibles de LDL-C ou de PAS maintenues tout au long de la vie ont des répercussions importantes sur le risque de MCV à vie.⁸⁰

3.2.3.7 L'estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les sujets qui ont des maladies cardiovasculaires établies

Les patients atteints d'une MCVAS cliniquement établie présentent, en moyenne, un risque très élevé de récurrence de MCV si les facteurs de risque ne sont pas traités. Par conséquent, l'arrêt du tabac, l'adoption d'un mode de vie sain et le traitement des facteurs de risque sont recommandés chez tous les patients (ÉTAPE 1). Une intensification supplémentaire du traitement des facteurs de risque en visant des objectifs thérapeutiques plus bas (ÉTAPE 2) est bénéfique chez la plupart des patients et doit être envisagée en tenant compte du risque de MCV à 10 ans, des comorbidités, du risque à vie et du bénéfice du traitement (encadré 1), de la fragilité et des préférences du patient dans le cadre d'un processus décisionnel partagé (figure 7). Après le traitement initial des facteurs de risque et la réalisation des objectifs de traitement des facteurs de risque, le risque individuel résiduel de MCV récurrente varie considérablement et doit être pris en compte.⁸¹ Il est évident que les patients ayant récemment subi un SCA ou souffrant d'une maladie vasculaire progressive, ainsi que les patients souffrant de diabète et d'une maladie vasculaire, présentent tous un risque exceptionnellement élevé de récurrence de MCV. Pour d'autres patients atteints d'une MCVAS établie, le risque résiduel peut être moins évident et pourrait être estimé sur la base de critères cliniques tels que l'âge,

les (changements dans) les niveaux des facteurs de risque et les modificateurs de risque, ou par le calcul du risque résiduel de MCV avec un calculateur. Le risque de MCV récurrente est principalement influencé par les facteurs de risque classiques, le site de la maladie vasculaire et la fonction rénale. Les outils de stratification du risque pour la prévention secondaire comprennent le score de risque SMART (Manifestations Secondaires De La Maladie Artérielle) (disponible dans l'ESC MCV Risk app), qui permet d'estimer le risque résiduel de MCV à 10 ans chez les patients présentant une MCVAS stable, définie comme une MC, une MAP ou une maladie vasculaire cérébrale⁸¹, et le modèle de risque EUROASPIRE (Action Européenne Pour La Prévention Primaire Et Secondaire Par Des Interventions Visant à Réduire Les Evénements), qui estime le risque de MCV récurrente à 2 ans chez les patients présentant une MC stable.⁸² Parfois, le risque de récurrence de MCV est très élevé malgré les traitements conventionnels maximaux (tolérés). Dans de tels cas, des traitements préventifs nouveaux mais moins bien établis tels que la double inhibition de la voie antithrombotique⁸³, l'icosapent éthyl⁸⁴, ou le traitement anti-inflammatoire par la colchicine (voir [rubrique 4.10](#))^{85,86} peuvent être envisagés.

3.2.3.8 Estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les sujets atteints du diabète sucré type 2

La plupart des adultes atteints de diabète de type 2 présentent un risque élevé ou très élevé de MCV, en particulier à partir de l'âge moyen. En moyenne, le diabète de type 2 double le risque de MCV et réduit l'espérance de vie de 4 à 6 ans, les risques absolus étant les plus élevés chez les personnes présentant des lésions d'organes cibles (LOC). Le diabète de type 2 augmente également le risque d'accidents cardio-rénaux, en particulier d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale chronique. Les risques relatifs (RR) de MCV dans le cas du diabète de type 2 sont plus élevés à un âge plus jeune et sont légèrement plus élevés chez les femmes que chez les hommes.⁸⁷ L'arrêt du tabac et l'adoption d'un mode de vie sain sont recommandés pour toutes les personnes atteintes de DS de type 2, et le traitement des facteurs de risque doit être envisagé chez toutes les personnes atteintes de DS, au moins celles âgées de plus de 40 ans (voir les [rubriques 4.6](#) et [4.7](#)). Cependant, le risque individuel d'événements cardiovasculaires est très variable, surtout après la prise en charge initiale des facteurs de risque.⁸⁸ Les personnes atteintes de DS avec une LOC sévère (pour la définition : voir le tableau 4) peuvent être considérées comme présentant un risque très élevé de MCV, similaire à celui des personnes atteintes de MCV établies (voir le tableau 4).

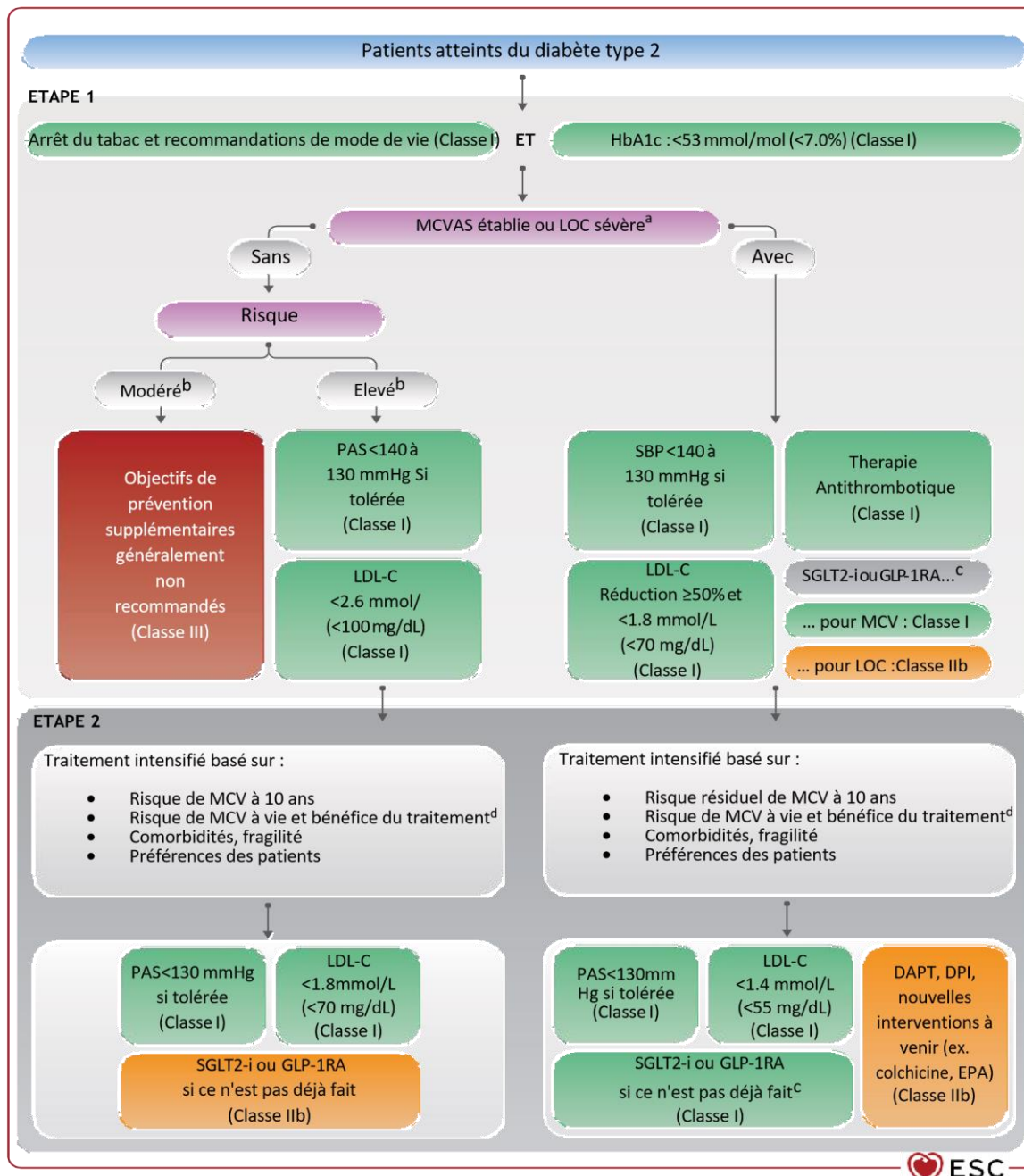


Figure 8 : Organigramme de risque cardiovasculaire et traitement des facteurs du risque chez les patients atteints de diabète sucré de type 2

DAPT : Double Thérapie Antiplaquettaire ; **DFGe** : Débit De Filtration Glomérulaire Estimé ; **ESC** : Société Européenne De Cardiologie ; **GLP-1RA** : Les Analogues Du Glucagon-Like Peptide-1 ; **Hba1c** : Hémoglobine Glyquée ; **IC** : Insuffisance Cardiaque ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **LOC** : Lésions des Organes Cibles (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) ; **MCV** : Les Maladies Cardiovasculaires ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **PAS** : Pression artérielle systolique ; **RAC** : Rapport albumine/créatinine ; **SGLT2** : Co-transporteur Sodium-Glucose De Type 2 . Les objectifs thérapeutiques ultimes pour la PAS (<130mmHg) et le LDL-C (selon le niveau de risque) conformément aux guidelines de l'ESC^{3,4} doivent être poursuivis comme indiqué. L'approche par étapes doit être appliquée dans son ensemble : après l'ÉTAPE 1, il est obligatoire de passer aux objectifs intensifiés de l'ÉTAPE 2. Les scores de risque sont disponibles dans l'application ESC MCV Risk Calculator pour les appareils mobiles (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-MCV-Programme/Risk-assessment/esc-MCV-risk-calculationapp>) et le site web <https://www.u-prevent.com>. ^aLa LOC grave est définie par au moins un des éléments suivants: DFGe <45 mL/min/1,73 m², indépendamment de la présence ou de l'absence d'albuminurie; DFGe 46_59 ml/min/1,73 m² et microalbuminurie (RAC 30_300 mg/g ou 3_30 mg/mmol) ; protéinurie (RAC >300 mg/g ou >30 mg/mmol) ; présence d'une maladie microvasculaire dans au moins trois sites différents (par exemple, microalbuminurie plus rétinopathie plus neuropathie). ^bVoir tableau 4 pour les groupes à risque de MCV. ^cLes patients atteints d'IC ou d'IRC prévalente sont recommandés pour un inhibiteur de SGLT2, et les patients ayant subi un AVC sont recommandés pour un traitement par GLP-1RA. ^dLe bénéfice du traitement à vie est exprimé en termes de durée de vie supplémentaire sans MCV gagnée grâce à une certaine intervention ou intensification du traitement. Voir l'encadré 1.

Recommandations pour l'estimation de risque CV

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Chez les personnes de <70 ans apparemment en bonne santé, sans MCVAS, DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques ou de PA établis, l'estimation du risque de MCV fatale et non fatale sur 10 ans avec SCORE2 est recommandé. ⁶⁸	I	B
Chez les personnes apparemment en bonne santé ≥70 ans sans MCVAS, DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques ou de PA établis, l'estimation du risque de MCV fatale et non fatale sur 10 ans avec SCORE2-OP est recommandé. ⁷²	I	B
Chez les personnes apparemment en bonne santé, après avoir estimé le risque de MCV fatale et non fatale à 10 ans, le risque à vie et le bénéfice du traitement, les modificateurs de risque, la fragilité, la poly medication et les préférences du patient, devraient être pris en compte.	Ila	C
Les patients atteints de MCVAS et/ou de DS et/ou d'une maladie rénale modérée à sévère et/ou de troubles génétiques/plus rares des lipides ou de la PA doivent être considérés comme présentant un risque élevé ou très élevé de MCV. ^{75,77,81,88-90}	I	A
Une approche d'intensification progressive du traitement visant à traiter de manière intensive les facteurs de risque est recommandée pour les personnes apparemment en bonne santé présentant un risque élevé ou très élevé de MCV, ainsi que pour les patients atteints de MCVAS et/ou de DS, en tenant compte du risque de MCV, de l'avantage thérapeutique des facteurs de risque, des modificateurs de risque, des comorbidités et des préférences du patient. ^{66,67}	I	B
Le traitement des facteurs de risque de MCVAS est recommandé chez les personnes apparemment en bonne santé, sans DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques ou PA, qui présentent un risque très élevé de MCV (SCORE2 ≥7,5% pour les moins de 50 ans ; SCORE2 ≥10% pour les 50-69 ans ; SCORE2-OP ≥15% pour l'âge ≥70 ans). ^{68,72}	I	C
Le traitement des facteurs de risque MCVAS doit être envisagé chez les personnes apparemment en bonne santé sans DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques ou de la PA, qui présentent un risque élevé de MCV (SCORE2 2,5 à <7,5% pour les moins de 50 ans ; SCORE2 5 à <10% pour les 50-69 ans ; SCORE2-OP 7,5 à <15% pour l'âge ≥70 ans), en tenant compte des modificateurs du risque de MCV, du risque au cours de la vie et des avantages du traitement, ainsi que des préférences du patient.	Ila	C

DS : Diabète Sucré ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **PA** : Pression Artérielle ; **SCORE** : Estimation Du Risque Coronarien Systémique ; **SCORE2** : Estimation Du Risque Coronarien Systémique 2

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

La plupart des autres personnes atteintes de diabète sont considérées comme présentant un risque élevé

de MCVAS.⁶⁴ Toutefois, une exception peut être faite pour les patients dont le diabète est bien contrôlé depuis peu de temps (par exemple, depuis moins de 10 ans), qui n'ont pas de signes de LOC et qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque de MCVAS, et qui peuvent être considérés comme présentant un risque modéré de MCV.

En plus de la division semi-quantitative en trois catégories de risque décrite ci-dessus, des modèles de risque spécifiques au DS peuvent affiner les estimations du risque et illustrer l'impact des traitements. Ces modèles incluent généralement la durée du diabète, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la présence de LOC. Les exemples sont l'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), qui prédit le risque de MCV sur 10 ans, et le moteur de risque UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), qui prédit le risque de MCV fatale et non fatale et peut être utilisé au Royaume-Uni.

Cependant, nous recommandons une utilisation prudente de ces calculateurs, car tous deux sont basés sur des données de cohortes plus anciennes^{89,90} - Figure 8 -

L'intensification du traitement des facteurs de risque à l'ÉTAPE 2 doit être envisagée chez tous les patients, en tenant compte du risque de MCV à 10 ans, des comorbidités, des risques à vie et de bénéfice du traitement (encadré 1), de la fragilité et les préférences des patients dans un processus décisionnel partagé.⁷⁵

3.2.3.9 Estimation du risque et traitement des facteurs de risque chez les personnes atteint de diabète sucré type 1

Les personnes atteintes d'un diabète sucré de type 1 ont un risque accru de MCV et se manifestent plus tôt chez eux. Le diabète sucré de type 1 se rapporte à un nombre plus élevé d'années de vie perdues chez les femmes que chez les hommes, principalement en raison des MCV.⁹¹ Les RR de MCV sont en moyenne plus élevés dans le cas du diabète de type 1 que dans celui du diabète de type 2, en raison de trois à quatre décennies supplémentaires d'hyperglycémie, et les facteurs de risque habituels contribuent fortement aux résultats des MCV dans le diabète sucré de type 1.⁹² Les risques de MCV ont diminué au fil du temps, parallèlement à l'amélioration de l'espérance de vie.⁹³ Les risques de MCV à vie dans le diabète de type 1 sont plus élevés avec un mauvais contrôle glycémique, un niveau social bas et un âge plus jeune. Le risque absolu de MCV ou de mortalité par MCV est le plus élevé chez les personnes présentant des signes de maladie micro vasculaire, en particulier les complications rénales, et est fortement influencé par l'âge. La stratification du risque de MCV chez les personnes ayant un diabète de type 1 peut être fondée sur la même classification du risque que pour le

diabète de type 2, résumée au tableau 4, bien que le niveau de preuve pour le diabète de type 1 soit plus faible.

3.2.4 Les liens entre les risques de maladies cardiovasculaires

La réduction du risque de MCV au niveau individuel commence par une évaluation appropriée du risque individuel et une communication efficace du risque et de la réduction anticipée du risque par le traitement des facteurs de risque. Les interactions patient-médecin sont complexes et il est difficile de communiquer les risques.^{94,95} Il n'existe pas d'approche « correcte » unique, elle dépendra plutôt des préférences et de la compréhension de la personne, qui peuvent varier selon le niveau d'éducation et la capacité de calcul. La perception du risque est également fortement influencée par des facteurs émotionnels comme la peur, l'optimisme, etc. (« les patients ne pensent pas au risque, ils le ressentent »).⁹⁶

Il est important de savoir si les patients comprennent leur risque, la réduction prévue des risques et les avantages et les inconvénients de l'intervention, et de déterminer ce qui est important pour eux. Par exemple, un patient peut se concentrer sur la vie sans médicaments, tandis qu'un autre ne peut pas changer son mode de vie. En termes de résultats, la réduction du risque de mortalité est cruciale pour certains, tandis que le risque de maladie est plus important pour d'autres. Le risque à court terme peut motiver certains patients, tandis que l'avantage à vie (voir l'encadré 1) aura plus d'impact pour d'autres. En général, les aides visuelles (graphiques, etc.) améliorent la compréhension du risque, le risque absolu (réduction) est mieux compris que le RR (réduction), et l'utilisation de « nombres nécessaires pour traiter » est moins bien comprise.

Chez les personnes apparemment en bonne santé, l'approche standard consiste à déclarer le risque absolu sur 10 ans d'un événement de MCV avec SCORE2 ou SCORE2-OP, qui se trouve dans l'application Calculateur de risque de MCV ESC. (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-MCV-Programme/Risk-assessment/esc-MCV-risk-calculation-app>) ou à <http://www.heartscore.org> ou <https://www.u-prevent.com>. Dans des situations spécifiques, on peut opter pour une expression de risque autre que le risque absolu à 10 ans. Des exemples de telles situations incluent les risques chez les jeunes ou les personnes très âgées. Chez les jeunes, le risque à vie pourrait être plus informatif, car le risque de MCV sur 10 ans est généralement faible, même en présence de facteurs de risque. Chez les personnes âgées, une estimation du risque spécifique est nécessaire, en tenant compte de la mortalité concurrente non liée au MCV.⁷⁸

Recommandations pour les liens entre les risques CV

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Une discussion éclairée sur le risque de MCV et les avantages du traitement, adaptée aux besoins du patient est recommandée. ⁹⁶	I	C

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

Recommandations pour les modificateurs des risques CV

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Les symptômes de stress et les facteurs de stress psychosociaux modifient le risque de MCV. L'évaluation de ces facteurs de stress doit être envisagée. ^{100,102}	IIa	B
Le scoring CAC peut être envisagé pour améliorer la classification du risque autour des seuils de décision de traitement. La détection des plaques par échographie carotidienne est une alternative lorsque le score CAC n'est pas disponible ou n'est pas réalisable. ^{103,104}	IIb	B
La multiplication du risque calculé par le RR pour des sous-groupes ethniques spécifiques doit être envisagée. ¹⁰⁵	IIa	B
Le recueil systématique d'autres modificateurs potentiels, tels que les scores de risque génétique, les biomarqueurs circulants ou urinaires, ou les tests ou méthodes d'imagerie vasculaire (autres que le score CAC ou l'échographie carotidienne pour la détermination de la plaque), n'est pas recommandé.	III	B

CAC : Calcium D'Artère Coronaire ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **RR** : Risque Relatif

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

Il n'est pas recommandé de traduire directement les RR en décisions de traitement, car le risque absolu demeure le critère clé pour commencer le traitement. Une autre façon d'exprimer le risque individuel consiste à calculer « l'âge de risque »⁹⁶ d'une personne. L'âge de risque d'une personne présentant plusieurs facteurs de risque de la MCVAS est l'âge d'une personne du même sexe présentant le même niveau de risque, mais avec un faible niveau de facteurs de risque. L'âge du risque est une façon intuitive et facile à comprendre et à illustrer la réduction probable de l'espérance de vie qu'une jeune personne ayant un faible risque absolu mais un RR élevé de MCV subira si des mesures préventives ne sont pas adoptées. L'âge du risque est également calculé automatiquement dans le cadre de HeartScore (<http://www.heartscore.org>).⁹⁷⁻⁹⁹

Le risque de MCV peut également être exprimé avec une durée de vie plutôt qu'un horizon de 10 ans, par exemple, le calculateur LIFE-MCV (LIFETIME-perspective CardioVascular Disease) (application de calcul du risque de MCV ESC ou <https://www.u-prevent.com>) (voir aussi l'encadré 1).⁷⁸ Les modèles de prédiction du risque de MCV à vie identifient les personnes à haut risque à court et à long terme. Ces modèles prennent en compte le risque prédit dans le contexte des risques concurrents d'autres maladies pendant la durée de vie restante prévue d'une personne. Une approche similaire utilisant également la perspective de la durée de vie consiste à calculer l'avantage à vie des interventions préventives.⁷⁸ L'avantage à vie des interventions préventives peut être exprimé comme un gain dans la durée de vie sans MCV (années), ce qui est plus facile à communiquer avec un patient et qui peut aussi renforcer le processus décisionnel partagé.

3.3 Modificateurs potentiels de risque

Outre les facteurs de risque de MCV classiques inclus dans les tableaux de risque, d'autres facteurs de risque ou renseignements individuels peuvent également modifier le risque calculé. L'évaluation d'un modificateur potentiel peut être envisagée si :

- Il améliore les mesures de prévision des risques, comme la discrimination ou la reclassification (p. ex., en calculant l'indice net de reclassification).
- L'incidence sur la santé publique est claire (p. ex., nombre nécessaire pour effectuer le dépistage ou l'avantage net).
- C'est faisable dans la pratique quotidienne.
- L'information n'est pas seulement disponible sur la façon dont le risque augmente avec un résultat défavorable, mais aussi sur la façon dont le risque diminue si le modificateur donne un résultat favorable.
- La littérature sur ce modificateur potentiel n'est pas faussée par un biais de publication.

Très peu de modificateurs potentiels répondent à tous ces critères. Les méta-analyses dans ce domaine sont, par exemple, susceptibles d'être soumises à d'importants biais de publication.¹⁰⁶ De plus, la manière exacte d'intégrer des informations supplémentaires en plus des paramètres d'entrée du calculateur de risque ordinaire est pour la plupart inconnue. Enfin, il n'existe généralement pas d'essais contrôlés randomisés (ECR) permettant de déterminer si l'ajout d'informations sur les risques entraîne une amélioration des résultats en matière de santé. L'évaluation des modificateurs potentiels du risque semble particulièrement pertinente si le risque individuel est proche d'un seuil de décision. Dans les situations à faible risque ou à risque très élevé, il est

moins probable que des informations supplémentaires modifient les décisions de gestion. Le nombre d'individus se trouvant dans cette "zone grise" est important. Par conséquent, la faisabilité devient une limite lorsque les modificateurs deviennent plus complexes ou coûteux, comme certaines techniques d'imagerie.

Il faut veiller à ne pas utiliser les modificateurs de risque uniquement pour augmenter les estimations de risque lorsque le profil du modificateur est défavorable, mais également l'inverse. Bien qu'un modificateur de risque défavorable puisse augmenter le risque estimé d'un individu, un profil plus favorable que celui auquel on pourrait s'attendre sur la base des autres caractéristiques du patient doit avoir l'effet inverse. Enfin, il est important de reconnaître que la mesure dans laquelle le risque absolu calculé est affecté par les modificateurs est généralement beaucoup plus faible que les RR (indépendants) rapportés pour ces modificateurs dans la littérature.¹⁰⁷

En tenant compte de ce qui précède, nous résumons la littérature sur plusieurs modificateurs de risque populaires dans cette rubrique.

3.3.1 Facteurs psychosociaux

Le stress psychosocial est associé, selon un modèle dose-réponse, au développement et à la progression de la MCVAS, indépendamment des facteurs conventionnels et du sexe. Le stress psychosocial comprend les symptômes de stress (c'est-à-dire les symptômes des troubles mentaux), ainsi que les facteurs de stress tels que la solitude et les événements critiques de la vie. Les RR du stress psychosocial se situent généralement entre 1,2 et 2,0^{108,109} (Tableau supplémentaire 4). À l'inverse, les indicateurs de santé mentale, tels que l'optimisme et un sens aigu des objectifs, sont associés à un risque plus faible.¹⁰⁹ Le stress psychosocial a des effets biologiques directs, mais il est également fortement corrélé avec les facteurs de risque socio-économiques et comportementaux (par exemple, le tabagisme, la mauvaise observance)^{100,109-113}

Bien que les associations entre le stress psychosocial et la santé cardiovasculaire soient solides, il a été prouvé que seul "l'épuisement vital" améliore la reclassification du risque.¹⁰¹ En raison de l'importance des symptômes de stress chez les patients atteints de MCVAS, plusieurs directives et déclarations scientifiques recommandent le dépistage du stress psychologique chez les patients atteints de MCVAS (encadré 2 et tableau supplémentaire 5)¹¹³⁻¹¹⁵ Une récente étude de cohorte prospective avec un suivi médian de 8,4 ans a signalé les effets favorables du dépistage de la dépression sur les événements majeurs liés aux MCVAS.¹⁰²

3.3.2 L'origine ethnique

L'Europe compte de nombreux citoyens dont l'origine ethnique provient de pays tels que l'Inde, la Chine, l'Afrique du Nord et le Pakistan. Compte tenu des facteurs de risque de MCVAS entre les groupes d'immigrants, aucun score de risque de maladie cardiovasculaire ne donne de bons résultats dans tous les groupes. L'utilisation d'un facteur multiplicatif serait plutôt utile pour tenir compte de risque de MCV imposé par l'ethnicité, indépendamment des autres facteurs de risque dans le score de risque. Les données pertinentes les plus récentes proviennent des résultats de l'étude QRISK3 au Royaume-Uni,¹⁰⁵ bien qu'elle se concentre sur un plus large éventail de résultats liés aux MCV et pas seulement sur la mortalité due aux MCV.

Les immigrants originaires d'Asie du Sud (notamment de l'Inde et du Pakistan) présentent un taux de MCV plus élevés indépendamment des autres facteurs de risque, alors que les risques ajustés de MCV semblent plus faibles dans la plupart des autres groupes ethniques. Les raisons de ces différences restent insuffisamment étudiées, tout comme les risques associés à d'autres origines ethniques.

Sur la base de ces données, les facteurs de correction suivants, basés sur des données provenant du Royaume-Uni, pourraient être appliqués lors de l'évaluation du risque de MCV à l'aide de calculateurs de risque.¹⁰⁵ Idéalement, il faudrait utiliser des RR spécifiques au pays et au calculateur de risque, car l'impact de l'ethnicité peut varier entre les régions.

- Asie du Sud : multipliez le risque fois 1,3 pour les Indiens et les Bangladeshis, et fois 1,7 pour les Pakistanais.
- Autres Asiatiques : multipliez le risque fois 1,1.
- Noirs des Caraïbes : multipliez le risque fois 0,85.
- Africains noirs et Chinois : multipliez le risque fois 0,7.

3.3.3 Imagerie

3.3.3.1 Calcium des artères coronaires

Le score du calcium des artères coronaires (CAC) peut reclasser le risque de MCV à la hausse et à la baisse en plus des facteurs de risque conventionnels, et peut donc être envisagé chez les hommes et les femmes dont les risques calculés se situent autour des seuils de décision.^{103,104} La disponibilité et le rapport coût-efficacité de la scintigraphie CAC à grande échelle doivent toutefois être considérés dans un contexte locorégional (voir la [rubrique 2.3](#) sur le rapport coût-efficacité). En cas de détection d'un CAC, son étendue doit être comparée à ce que l'on pourrait attendre d'un patient du même sexe et du même âge. Un taux de CAC plus élevé que prévu augmente le risque calculé de la personne, alors que l'absence de CAC ou un CAC inférieur à celui attendu à un risque inférieur au risque calculé. Le score de CAC ne fournit pas d'informations directes sur la charge totale de la plaque ou la gravité de sténose, et peut être faible, voire nul, chez les patients d'âge moyen présentant des plaques molles et non calcifiées. Il est conseillé aux cliniciens de consulter les protocoles existants pour obtenir des détails sur la manière d'évaluer et d'interpréter les scores CAC

3.3.3.2 Coronarographie par tomodensitométrie de contraste

L'angiographie par tomodensitométrie de contraste (CCTA) permet d'identifier les sténoses coronaires et de prédire les événements cardiaques.¹¹⁹ Dans l'étude SCOT-HEART (Tomodensitométrie cardiaque écossaise), les taux de mortalité coronarienne ou d'infarctus du myocarde à 5 ans étaient réduits lorsque la CCTA était utilisée chez les patients souffrant de douleurs thoraciques stables.¹²⁰ La réduction relative des infarctus du myocarde était similaire chez les patients souffrant de douleurs thoraciques non cardiaques. On ne sait pas si la CCTA améliore la classification du risque ou ajoute une valeur pronostique à la notation CAC.

Encadré 2. Thèmes principaux de l'évaluation psychosociale

Évaluation diagnostique simultanée	Au moins un patient sur cinq porte un diagnostic de trouble mental, se présentant généralement avec des symptômes corporels (par exemple, oppression thoracique, essoufflement). Par conséquent, les médecins doivent être tout aussi attentifs aux causes somatiques et émotionnelles des symptômes.
Dépistage	Il est recommandé d'utiliser des instruments de dépistage pour évaluer la dépression, l'anxiété et l'insomnie (par exemple, le questionnaire de santé du patient, ¹¹⁶ voir le tableau supplémentaire 5). ¹¹⁷⁻¹¹⁸
Facteurs de stress	Il existe des questions simples pour entamer une conversation sur les facteurs de stress importants ¹¹² : Êtes-vous gêné(e) par le stress au travail, des problèmes financiers, des difficultés dans la famille, la solitude ou tout autre événement stressant ?
Besoin de soutien mental	Êtes-vous intéressé par une orientation vers un psychothérapeute ou un service de santé mentale ?

3.3.3.3 Echographie des artères carotides

L'utilisation systématique de l'épaisseur intima-média (EIM) pour améliorer l'évaluation du risque n'est pas recommandée en raison du manque de méthodologie et de l'absence de valeur ajoutée de l'EIM dans la prédiction des événements cardiovasculaires futurs, même dans le groupe à risque intermédiaire.¹²¹ La plaque est définie comme la présence d'un épaissement focal de la paroi qui est >50 % de plus que la paroi du vaisseau environnant, ou comme une région focale dont l'EIM est $\geq 1,5$ mm qui fait saillie dans la lumière.¹²² Bien que les preuves soient moins nombreuses que pour le CAC, l'évaluation de la plaque de l'artère carotide par échographie reclasse probablement le risque de MCV,^{104,122} et peut être considérée comme un modificateur de risque chez les patients à risque intermédiaire lorsque Le score CAC n'est pas faisable.

3.3.3.4 Rigidité artérielle

La rigidité artérielle est généralement mesurée à l'aide de la vitesse de l'onde de pouls aortique ou de l'indice d'augmentation artérielle. Les études suggèrent que la rigidité artérielle prédit le risque futur de MCV et améliore la classification du risque.¹²³ Cependant, les difficultés de mesure et le biais¹⁰⁶ de publication substantielle plaident contre une utilisation généralisée de la rigidité artérielle.

3.3.3.5 Indice bras-cheville

On estime que 12-27% des personnes d'âge moyen ont un indice bras-cheville (IBC) <0,9, dont environ 50-89% ne présentent pas des claudications typiques.¹²⁴ Une méta-analyse de données des patients individuels a conclu que le potentiel de reclassification de l'IBC était limité, à l'exception peut-être des femmes avec un risque intermédiaire.¹²⁵

3.3.3.6 Echocardiographie

En l'absence de preuves convaincantes qu'elle améliore la reclassification du risque de MCV, l'échocardiographie n'est pas recommandée pour améliorer la prédiction du risque CV.

3.3.4 Fragilité

La fragilité est un état multidimensionnel, indépendant de l'âge et de la multimorbidité, qui rend l'individu plus vulnérable aux effets des facteurs de stress. Elle constitue un facteur de risque fonctionnel pour des résultats défavorables, notamment une morbidité et une mortalité CV et non CV élevées.^{126,127} La fragilité n'est pas la même chose que le vieillissement et les deux ne doivent pas être confondus. L'incidence de la fragilité augmente avec l'âge, mais des personnes du même âge chronologique peuvent présenter des différences significatives dans leur état de santé et de vitalité.

« L'âge biologique » est beaucoup plus important dans le contexte de l'état clinique (y compris les caractéristiques de fragilité) et les résultats cliniques difficiles (y compris les événements de MCV)^{126,127}. De même, bien que la présence de comorbidités puisse exacerber la fragilité d'un individu, la fragilité n'est pas la même chose que la multimorbidité (voir [rubrique 6.7](#)).

Le dépistage de la fragilité est indiqué chez tous les patients âgés, mais il doit également être réalisé chez chaque individu, quel que soit son âge, lorsqu'on est à risque de vieillissement accéléré.^{126,127}

La plupart des outils se rapportent aux caractéristiques de la fragilité, notamment la lenteur, la faiblesse, la faible activité physique (AP), l'épuisement et le rétrécissement (par exemple, l'échelle de Fried, la Short Physical Performance Battery, l'échelle de fragilité clinique de Rockwood, la force de préhension, la vitesse de la marche)¹²⁶⁻¹²⁹. L'évaluation de la fragilité est importante à chaque étape de la trajectoire des MCVAS. Toutefois, lors d'un événement cardiovasculaire aigu, l'évaluation de la fragilité est plus difficile, et repose sur l'anamnèse ou doit être reportée au moment où les patients retrouvent un état stable.

La fragilité est un modificateur potentiel du risque global de MCV. L'impact de la fragilité sur le risque de MCV a été démontré dans tout le spectre des MCVAS, y compris les personnes présentant des facteurs de risque de MCVAS, des MCVAS infra cliniques, des maladies stables, des syndromes cérébraux et coronariens aigus et de l'HF.¹²⁶⁻¹³⁰ La fragilité elle-même plutôt que les facteurs de risque classiques de MCV permettent de prévoir la mortalité de toutes les causes et des MCV chez les personnes très âgées.^{130,131} Il est important de noter que la capacité des mesures de fragilité à améliorer la prédiction du risque de MCV n'a pas été formellement évaluée. Par conséquent, nous ne recommandons pas l'intégration des mesures de fragilité dans l'évaluation formelle du risque de MCV.

Il est important de noter que la fragilité peut influencer le traitement. Les interventions non pharmacologiques (par exemple, alimentation équilibrée, supplémentation en micronutriments, entraînement physique, activation sociale) visant à prévenir, atténuer ou inverser la fragilité sont extrêmement importantes.^{126,127,132} En termes de pharmacothérapie et d'implantation de dispositifs, l'évaluation de la fragilité n'est pas une méthode permettant de déterminer l'éligibilité à un traitement particulier. Mais sert plutôt à établir un plan de soins individualisé avec des priorités prédéfinies. Les personnes fragiles présentent souvent des comorbidités, une poly médication et peuvent être plus sensibles aux effets secondaires des médicaments et aux complications graves lors des procédures invasives et chirurgicales.^{126,127}

3.3.5 Les antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de MCV prématurée sont un indicateur simple du risque de MCV, reflétant l'interaction entre la génétique et l'environnement.¹³³ Dans les rares études qui ont évalué simultanément les effets des antécédents familiaux et de la génétique, les antécédents familiaux sont restés significativement associés aux MCV après ajustement des scores génétiques.^{134,135} Cependant, les antécédents familiaux n'améliorent que marginalement la prédiction du risque de MCV au-delà des facteurs de risque classiques de MCVAS.¹³⁶⁻¹⁴¹ Les explications possibles sont les définitions variables des antécédents familiaux et le fait que les facteurs de risque conventionnels de MCVAS expliquent en grande partie l'impact des antécédents familiaux. Les antécédents familiaux de MCV prématurée sont une information simple et peu coûteuse qui peut déclencher une évaluation complète du risque chez les personnes ayant des antécédents familiaux des MCV prématurées.¹³⁶

3.3.6 Hérité

L'étiologie de la MCVAS a une composante génétique, mais cette information n'est pas actuellement utilisée dans les approches préventives.¹⁴² Les progrès réalisés en matière de scores de risque polygénique pour la stratification du risque pourraient accroître l'utilisation de la génétique dans la prévention.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Pour les MCVAS, il n'y a cependant pas de consensus sur les gènes et les polymorphismes nucléotidiques correspondants à inclure, et s'il faut utiliser des scores de risque polygéniques spécifiques aux résultats.¹⁴⁶ La notation du risque polygénique a montré un certain potentiel pour améliorer la prédiction du risque de MCVAS pour la prévention primaire,¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ mais la précision de prédiction supplémentaire est relativement modeste, et doit faire l'objet d'une évaluation supplémentaire chez les hommes et les femmes.^{150,151} Des preuves supplémentaires sont également nécessaires pour évaluer l'utilité clinique des scores de risque polygénique dans d'autres contextes cliniques, par exemple chez les patients souffrant de MCVAS préexistante.¹⁵²

3.3.7 Facteurs socio-économiques

Le faible statut socio-économique et le stress au travail sont indépendamment associés au développement et au pronostic des MCVAS chez les deux sexes.^{153,154} L'association la plus forte a été trouvée entre un faible revenu et la mortalité due aux MCV, avec un RR de 1,76 [intervalle de confiance (IC) de 95 % 1.45-2.14].¹⁵⁵ Le stress au travail est déterminé par la tension de travail (c'est-à-dire la combinaison d'exigences élevées et d'un faible contrôle au travail) et le déséquilibre effort-récompense. Il existe des preuves préliminaires que l'impact négatif du stress au travail sur la santé des maladies cardiovasculaires est

indépendant des facteurs de risque conventionnels et de leur traitement.¹⁵⁶

3.3.8 Exposition environnementale

Les expositions environnementales susceptibles de modifier le risque de MCV incluent la pollution de l'air et du sol ainsi que les niveaux de bruit supérieurs au seuil. L'évaluation de l'exposition cumulée individuelle aux polluants et au bruit reste difficile, mais lorsqu'elle est disponible, elle peut avoir un impact sur l'évaluation du risque individuel. Les composants de la pollution de l'air extérieur comprennent les particules en suspension dans l'air [MP ; dont la taille va des particules grossières de 2,5-10 µm de diamètre aux particules fines (<2,5 µm ; MP2,5) et ultrafines (<0,1 µm)] et les polluants gazeux (par exemple, ozone, dioxyde d'azote, composés organiques volatils, monoxyde de carbone, dioxyde de soufre), produits principalement par la combustion de combustibles fossiles. La pollution du sol et de l'eau est également un modificateur du risque de MCV. L'exposition accrue au plomb, à l'arsenic et au cadmium est associée à de nombreuses maladies cardiovasculaires, dont l'hypertension, les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux et la mortalité due aux MCV.¹⁵⁷ La pollution atmosphérique par les particules PM a récemment été classée comme l'un des principaux facteurs de risque de mortalité modifiable et est également responsable d'années de vie corrigées de l'incapacité attribuables au niveau mondial.¹⁵⁸ Un modèle récent a estimé que la perte d'espérance de vie due à la pollution de l'air ambiant est similaire, voire supérieure, à celle due au tabagisme, et qu'elle est responsable d'une surmortalité mondiale estimée à 8,8 millions d'individus par an.¹⁵⁹ Les effets attribuables à court terme sur la mortalité sont principalement liés à l'exposition aux particules MP, au dioxyde d'azote et à l'ozone, avec une augmentation moyenne de 1,0 % de la mortalité de toutes causes pour une augmentation de 10 µg/m³ de l'exposition aux MP2,5 ; les effets à long terme sont associés principalement aux MP2,5. Les preuves de l'existence d'un lien entre l'exposition aux MP et les MCV reposent sur des études épidémiologiques à grande échelle et des études expérimentales. Les associations avec la mortalité due aux maladies cardiovasculaires varient, mais la majorité des études cohortes établissent un lien entre la pollution atmosphérique à long terme et un risque accru de maladies coronariennes fatales ou non fatales, et d'athérosclérose infra clinique. Des données suggèrent que la réduction des MP2,5 est associée à des améliorations en matière de l'inflammation, la thrombose et le stress oxydatif, ainsi qu'à une diminution des décès dus aux cardiopathies ischémiques.^{68,160,161} Comme il est difficile d'obtenir

des estimations suffisamment précises de l'exposition individuelle, la reclassification formelle du risque est difficile à quantifier à l'heure actuelle.

Recommandations pour les risques des maladies cardiovasculaires liés à la pollution atmosphérique

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Les patients présentant un risque (très) élevé de MCV peuvent être encouragés à essayer d'éviter l'exposition à long terme aux régions à forte pollution atmosphérique.	IIb	C
Dans les régions où les gens sont exposés à long terme à des niveaux élevés de pollution atmosphérique, des programmes (opportunistes) de dépistage des risques de MCV peuvent être envisagés.	IIb	C

MCV : Maladie Cardiovasculaire

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

3.3.9 Biomarqueurs sanguins et urinaires

De nombreux biomarqueurs ont été proposés pour améliorer la stratification du risque. Certains peuvent être causals [par exemple la lipoprotéine(a), qui reflète une fraction lipidique pathogène], tandis que d'autres peuvent refléter des mécanismes sous-jacents (par exemple, la protéine C réactive, qui reflète une inflammation) ou indiquer une atteinte cardiaque précoce (par exemple, les peptides natriurétiques ou la troponine cardiaque à haute sensibilité).

Dans les guidelines de 2016,² nous avons recommandé de ne pas utiliser systématiquement les biomarqueurs, car la plupart d'entre eux n'améliorent pas la prédiction du risque et les biais de publication déforment sérieusement les preuves.^{106,162} De nouvelles études confirment que la protéine C-réactive a une valeur supplémentaire limitée.¹⁰³ On observe un regain d'intérêt pour la lipoprotéine(a), mais elle n'offre également qu'une valeur supplémentaire limitée en termes de potentiel de reclassification.^{163,164} Les biomarqueurs cardiaques sont prometteurs,^{165,166} mais des travaux supplémentaires sont nécessaires.

3.3.10 Composition du corps

Dans le monde entier, l'IMC a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, chez les enfants, les adolescents et les adultes.⁴³ Dans les études observationnelles, la mortalité de toutes les causes est minimale pour un IMC de 20 à 25 kg/m², avec une relation en forme de J ou de U chez les fumeurs actuels.^{45,46} Les analyses randomisées mendéliennes suggèrent une relation linéaire entre l'IMC et la mortalité chez les personnes n'ayant jamais fumé et une relation en forme de J chez les fumeurs actuels.⁴⁴ Une méta-analyse a conclu que l'IMC et le tour de taille sont tous deux associés de manière forte et continue aux MCVAS chez les personnes âgées et

les jeunes, ainsi que chez les hommes et les femmes.⁴⁷ Chez les personnes atteintes d'une MCVAS établie, les preuves sont contradictoires. Des revues systématiques des patients atteints de SCA ou d'HF ont suggéré un " paradoxe de l'obésité " selon lequel l'obésité semble protéger.^{167,168,169} Toutefois, ces données doivent être interprétées avec prudence car la causalité inverse et d'autres biais peuvent intervenir.⁴⁵

3.3.10.1 Quel indice d'obésité est le meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire ?

L'IMC peut être mesuré facilement et est largement utilisé pour définir les catégories de poids corporel (voir tableau supplémentaire 6). La graisse corporelle stockée dans les dépôts viscéraux et d'autres dépôts ectopiques comporte un risque plus élevé que la graisse sous-cutanée. Plusieurs méthodes de mesure de la graisse globale et abdominale sont disponibles, parmi lesquelles le tour de taille est la plus simple à mesurer. Les seuils de l'OMS pour le tour de taille sont largement acceptés en Europe. Deux seuils d'intervention sont recommandés :

- Tour de taille ≥ 94cm chez l'homme et ≥ 80cm chez la femme : pas de prise de poids supplémentaire.
- Tour de taille ≥ 102cm chez l'homme et ≥ 88cm chez la femme : la réduction du poids est conseillée.

Des seuils différents pour les mesures anthropométriques peuvent être requis dans différentes ethnies.

Le phénotype de " l'obésité métaboliquement saine ", défini par la présence par la présence d'obésité en l'absence de facteurs de risque métabolique, a suscité un intérêt croissant. Les résultats à long terme soutiennent l'idée que l'obésité métaboliquement saine est une phase transitoire vers des anomalies glucométaboliques plutôt qu'un "état" spécifique.¹⁷⁰

3.3.10.2 Reclassification des risques

Les associations entre l'IMC, le tour de taille et le rapport taille/hanche et les MCV sont maintenues après ajustement des risques conventionnels. Cependant, ces mesures n'ont pas amélioré la prédiction du risque de MCV telle qu'évaluée par reclassification.⁴⁷

Recommandations pour l'évaluation des maladies CV dans des conditions cliniques spécifiques

Condition clinique	Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
IRC	Chez tous les patients atteints d'IRC, qu'ils soient ou non atteints de diabète, il est recommandé de procéder à un dépistage approprié de la MCVAS et de la progression de	I	C

	la maladie rénale, notamment en surveillant l'évolution de l'albuminurie. ¹⁷²		
	Il est recommandé de surveiller le dysfonctionnement cardiaque à l'aide de techniques d'imagerie et de bio-marqueurs circulants avant, pendant et après le traitement du cancer. ¹⁷³	I	B
Cancer	La cardioprotection chez les patients à haut risque (ceux qui reçoivent des doses cumulatives élevées ou une radiothérapie combinée) recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline peut être envisagée pour prévenir un dysfonctionnement du VG. ^{174,175}	IIb	B
	Le dépistage des facteurs de risqué de MCVAS et l'optimisation du profil de risque de MCV sont recommandés chez les patients sous traitement contre le cancer.	I	C
BPCO	Il est recommandé de rechercher chez tous les patients atteints de BPCO des MCVAS et des facteurs de risque de MCVAS.	I	C
Maladies inflammatoires	L'évaluation du risque total de MCV peut être envisagée chez les adultes souffrant d'une maladie inflammatoire chronique. ¹⁷⁶	IIb	B
	La multiplication du risque total calculé de MCV par un facteur de 1,5 doit être envisagée chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. ^{177,178}	IIa	B
Migraine	La présence d'une migraine avec aura doit être prise en compte dans l'évaluation du risque de MCV. ¹⁷⁹⁻¹⁸¹	IIa	B
	L'évitement des contraceptifs hormonaux combinés peut être envisagé chez les femmes souffrant de migraine avec aura. ^{182,183}	IIb	B
Troubles du sommeil et SAOS	Chez les patients souffrant de MCVAS, d'obésité et d'hypertension, un dépistage régulier du sommeil non réparateur est indiqué (par exemple, en posant la question suivante : "Combien de fois avez-vous eu des difficultés à vous endormir, à rester endormi ou à dormir trop longtemps ?")	I	C
	Si les problèmes de sommeil sont importants et ne répondent pas à l'hygiène du sommeil dans les 4 semaines, il est	I	C

	recommandé de consulter un spécialiste.		
Troubles mentaux	Il est recommandé de considérer les troubles mentaux accompagnés d'une déficience fonctionnelle significative ou d'une diminution de l'utilisation des systèmes de soins de santé comme influençant le risque total de MCV.	I	C
Conditions spécifiques au sexe	Chez les femmes ayant des antécédents de prééclampsie et/ou d'HTA induite par la grossesse, un dépistage périodique de l'hypertension et du DS doit être envisagé. ¹⁸⁴⁻¹⁸⁷	IIa	B
	Chez les femmes ayant des antécédents de syndrome des ovaires polykystiques ou de diabète gestationnel, un dépistage périodique du diabète doit être envisagé. ¹⁸⁸⁻¹⁹¹	IIa	B
	Chez les femmes ayant des antécédents de prématurité ou de mortinatalité, un dépistage périodique de l'hypertension et du DS peut être envisagé. ^{192,193}	IIb	B
	L'évaluation du risque de MCV doit être envisagée chez les hommes souffrant de DE.	IIa	C

MCVAS : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **BPCO** : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **DS** : Diabète Sucré ; **DE** : Dysfonctionnement Erectile ; **VG** : Ventricule Gauche ; **SAOS** : Syndrome D'apnées Obstructives Du Sommeil

^aClasse de recommandation

^bNiveau de preuve

3.3.10.3 Evaluation des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires chez les sujets obèses

Une évaluation complète du risque de MCV doit être envisagée chez les personnes présentant une composition corporelle défavorable. Les principales séquelles liées au risque de l'adiposité sont l'hypertension, la dyslipidémie, la résistance à l'insuline, l'inflammation systémique, un état prothrombotique, l'albuminurie, ainsi qu'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)¹⁷¹ et le développement d'un diabète de type 2, d'événements cardiovasculaires, ainsi que de l'insuffisance cardiaque et de FA.

3.4 Affections cliniques

Les risques individuels calculés de MCV, tels qu'évalués par les facteurs de risque conventionnels dans les scores de risque, peuvent être affinés par les modificateurs potentiels du risque, comme indiqué à la

rubrique 3.3. Au-delà de ces modificateurs potentiels, des conditions cliniques spécifiques peuvent influencer le risque de MCV. Ces conditions cliniques augmentent souvent la probabilité de MCV ou sont associées à un pronostic clinique plus défavorable. La présente rubrique passe en revue certaines de ces conditions, qui ne sont pas souvent incluses dans les scores de risque traditionnels mais qui peuvent être intégrés dans certains scores de risque nationaux. Nous discutons ici de la manière dont ces conditions augmentent ce risque.

De nombreuses affections cliniques présentent des facteurs de risque communs de MCV et de MCVAS. Et, par conséquent, leur traitement permet une réduction synergique de la charge de morbidité globale.

3.4.1 Insuffisance rénale chronique

Dans le monde, le nombre total de personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique (IRC) qui ne sont pas traitées par un traitement de substitution rénale était d'environ 850 millions en 2017.¹⁹⁴ Ce chiffre correspond à une prévalence de 10 à 12 % chez les hommes et les femmes. L'IRC est la troisième cause de décès qui connaît la plus forte croissance dans le monde.¹⁹⁵ L'IRC est définie comme une anomalie de la structure ou de la fonction rénale, présente depuis >3 mois, ayant des implications sur la santé. Les critères et les marqueurs d'une atteinte rénale, en particulier d'une maladie rénale due au diabète, sont l'albuminurie [rapport albumine-créatinine (RAC) >30 mg/g dans des échantillons d'urine ponctuels] et le débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 mL/min/1,73 m². Le DFG peut être estimé (DFGe) à partir de la créatinine sérique calibrée et d'équations d'estimation utilisant la formule de la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology).

La gravité de la maladie rénale est différenciée en stades (catégories) en fonction du niveau de DFG et de l'albuminurie ; un patient dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² est classé au stade 3a de l'IRC, ce qui représente une déficience avancée de la fonction rénale.¹⁷²

Chez les personnes atteintes d'IRC, les MCV sont la principale cause de morbidité et de décès.¹⁹⁶ Même après ajustement des facteurs de risque de MCV connus, notamment le diabète et l'hypertension, le risque de mortalité augmente progressivement avec l'aggravation de l'IRC.¹⁹⁷ Lorsque le DFG diminue en dessous d'environ 60 à 75 ml/min/1,73 m², la probabilité de développer une maladie coronarienne augmente linéairement,¹⁹⁸ avec un risque de mortalité par MCV jusqu'à trois fois plus élevé lorsque le DFGe atteint 15 ml/min/1,73 m². La maladie rénale est associée à un risque très élevé de MCV. Chez les personnes atteintes d'IRC, la prévalence des facteurs de risque traditionnels de la maladie coronarienne, tels

que le diabète et les maladies cardiovasculaires, est élevée. L'utilisation du score CAC pour stratifier le risque chez les patients atteints d'IRC pourrait être un outil prometteur.¹⁹⁹⁻²⁰³

En outre, les personnes atteintes d'IRC sont également exposées à d'autres facteurs de risque non traditionnels de MCVAS, tels que ceux liés à l'urémie, notamment l'inflammation, le stress oxydatif et les promoteurs de la calcification vasculaire. L'IRC et l'insuffisance rénale n'augmentent pas seulement le risque de maladie coronarienne, mais modifient également sa présentation clinique et ses symptômes cardiaques.²⁰⁴

3.4.2 Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) semble être associée à un risque accru de décès, de maladies cardiovasculaires et de maladies rénales.²⁰⁵ En outre, la FA semble être un facteur de risque de MCV plus important chez les femmes que chez les hommes.²⁰⁶ La prévalence de la FA se situe entre 2 % et 4 %, et on s'attend à ce qu'elle soit multipliée par 2,3, en partie à cause du vieillissement de la population et de l'intensification de la recherche de FA non diagnostiquée, ainsi que de la diminution de la mortalité CV.²⁰⁷ L'incidence, la prévalence et le risque à vie de la FA, ajustés en fonction de l'âge, sont plus faibles chez les femmes par rapport aux hommes et chez les non-Blancs par rapport aux Blancs.^{208,209} L'estimation du risque de FA au cours de la vie est maintenant de 1 personne sur 3 d'ascendance européenne à l'âge de 55 ans.²¹⁰

Le poids des facteurs de risque de MCVAS et les comorbidités, y compris les facteurs liés au mode de vie, ainsi que l'âge influencent de manière significative le risque de FA au cours de la vie.²¹¹⁻²¹³ L'effet observé des facteurs de risque cliniques de MCVAS et de comorbidités multiples sur le risque à vie de FA (augmentation significative de 23,4 % chez les personnes présentant un profil de facteurs de risque cliniques optimal, à 33,4 % et 38,4 % chez les personnes présentant des facteurs de risque cliniques limites et élevés, respectivement²¹⁴) suggère que l'intervention précoce et le contrôle des facteurs de risque modifiables de la MCVAS pourraient réduire le nombre de cas de FA. Le continuum d'un mode de vie malsain, de(s) facteur(s) de risque et des MCV peut contribuer au remodelage auriculaire/cardiomyopathie et à l'apparition de la FA qui résulte généralement de l'effet combiné de multiples facteurs interactifs. (Figure 9).²¹⁵

La prise en charge des facteurs de risque et des MCV réduit la charge de la FA. Une thérapie ciblée des conditions sous-jacentes peut améliorer de manière significative le maintien du rythme sinusal chez les patients souffrant de FA persistante et d'IC.²¹⁶ Toutefois, les études portant sur la prise en charge

isolée d'affections spécifiques (par ex., l'hypertension) ont donné des résultats contradictoires.²¹⁷

Le risque annuel global d'AVC ischémique chez les patients atteints de FA est de 5 %, mais varie considérablement en fonction des comorbidités.²¹⁵ Les accidents vasculaires cérébraux cardio-emboliques associés à la FA sont généralement plus graves, et souvent récurrents.²¹⁸ De plus La FA semble être un plus fort prédicteur d'AVC chez les femmes que chez les hommes.²¹⁵

La FA est également associée à une altération de la fonction cognitive, allant de la déficience cognitive légère jusqu'à la démence.²¹⁹

La FA est indépendamment associée à un risque de mortalité de toutes causes confondues, multiplié par deux chez les femmes et par 1,5 chez les hommes.²²⁰

Dans une population, les causes de décès les plus courantes étaient l'IC (14,5 %), les tumeurs malignes (23,1 %) et les infections/sepsis (17,3 %), tandis que la mortalité liée à l'AVC n'était que de 6,5 %.²²¹

Ces données indiquent qu'en plus de l'anticoagulation et du traitement de l'IC, les comorbidités doivent être traitées activement pour réduire la mortalité et la morbidité liées à la FA.

En ce qui concerne l'AP, à la fois les modes de vie sédentaires et les niveaux très élevés d'AP sont associés au développement de la FA (association en forme de U), par des mécanismes différents. En outre, lorsque la FA se développe chez les athlètes, elle n'est pas associée à la même augmentation du risque d'AVC.

3.4.3 L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) d'origine ischémique constitue une manifestation clinique grave de la MCVAS. Inversement, l'IC elle-même (principalement d'étiologie ischémique) augmente le risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, arythmies, accident vasculaire cérébral ischémique, décès d'origine cardiovasculaire). Le dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique (dysfonctionnement systolique et/ou diastolique) ainsi que l'IC symptomatique manifeste [à travers le spectre de la FEVG, c'est-à-dire l'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER), l'IC à fraction d'éjection moyenne,²²² et l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP)] augmentent le risque d'hospitalisations CV urgentes (y compris les hospitalisations dues à une aggravation de l'IC) et de décès de cause CV et de toutes causes confondues. Ces effets défavorables sur les résultats cliniques ont été démontrés chez des sujets asymptomatiques sans MCV manifeste, chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu et antérieur, chez des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral aigu et antérieur, et chez des patients présentant d'autres manifestations cliniques de MCV.²²³

Le diagnostic d'IC ischémique classe les individus à très haut risque CV, et justifie les recommandations quant aux stratégies thérapeutiques de prévention secondaire. De plus, pour les patients atteints d'ICFER symptomatique, plusieurs médicaments sont recommandés pour réduire le risque de morbidité et de mortalité CV (voir la rubrique 6.2)

3.4.4 Cancer

Chez les patients atteints de cancer, il existe un chevauchement des facteurs de risque de cancer et de MCVAS, avec des mécanismes biologiques et des prédispositions génétiques communs.

La prévention et le traitement de ces facteurs sont donc bénéfiques pour réduire le risque de MCV et de cancer. En outre, les taux de l'étendue du risque de MCV dépendent à la fois de la toxicité des traitements pour les MCV et de facteurs liés au patient.

En raison de l'amélioration récente des résultats cliniques pour de nombreux patients atteints de cancer, la mortalité due aux MCV pourrait finalement dépasser celle due à la plupart des formes du cancer.^{224,225}

L'expansion rapide des nouveaux médicaments anticancéreux et des thérapies adjuvantes a mis en évidence un large éventail d'effets secondaires précoces et tardifs des MCV, notamment la cardiomyopathie, le dysfonctionnement du ventricule gauche, l'hypertension artérielle, les coronaropathies, les arythmies et d'autres lésions.

Par conséquent, des stratégies efficaces pour la prédiction et la prévention des toxicités CV sont d'une importance capitale.

La latence et la gravité de la cardiotoxicité de la radiothérapie, ainsi que l'accélération de l'athérosclérose et de la maladie vasculaire cérébrale, sont liées à de multiples facteurs, notamment la dose (totale par fraction), le volume du cœur irradié, l'administration concomitante d'autres médicaments cardiotoxiques et les facteurs liés au patient (qui comprennent, entre autres, le jeune âge, les facteurs de risque traditionnels et les antécédents de maladie cardiaque).^{226,227} En outre, la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent exercer des effets vasculaires directs et augmenter les résultats des MCV liées à l'athérosclérose.^{227,228}

3.4.4.1 Diagnostic et dépistage

Les signes ou symptômes de dysfonctionnement cardiaque doivent être surveillés avant et périodiquement pendant et après le traitement anticancéreux afin de détecter précocement les anomalies chez les patients recevant une chimiothérapie potentiellement cardiotoxique. La détection d'anomalies subcliniques à l'aide de l'imagerie et de la mesure des biomarqueurs circulants (tels que les troponines et les peptides natriurétiques)

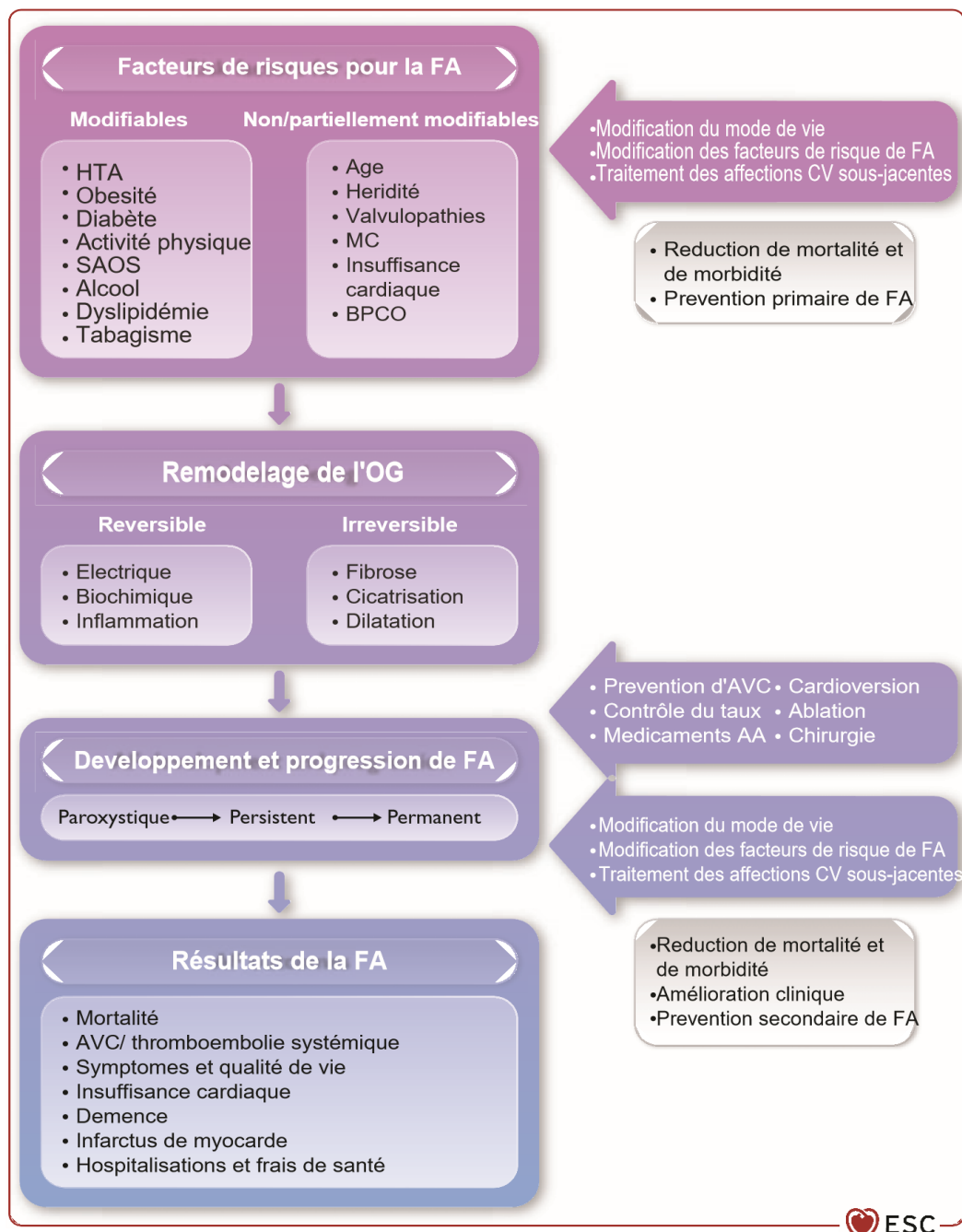


Figure 9 : Le rôle des facteurs de risque et des comorbidités dans la fibrillation auriculaire.

FA : Fibrillation auriculaire ; **MC** : Maladie Coronarienne ; **BPCO** : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive ; **CV** : Cardiovasculaire ; **SAOS** : Syndrome D'apnées Obstructives Du Sommeil ; **OG** : oreillette gauche

est actuellement recommandée.^{173,229} Les mesures de la déformation myocardique, en particulier la déformation longitudinale globale systolique, peuvent précéder une baisse significative de la FEVG.²³⁰⁻²³³

3.4.4.2 Prévention de la cardiotoxicité et des facteurs de risque cardiovasculaire

Les ECR portant sur un traitement préventif par les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et/ou des bêta-bloquants après un traitement par trastuzumab ou anthracyclines ont donné des résultats contradictoires.^{230,234,235} Les principaux avantages sont un remodelage moins marqué du ventricule gauche ou une diminution

réduite de la FEVG observée par résonance magnétique cardiaque, mais la translation en de meilleurs résultats reste spéculative.

L'exercice physique est fortement conseillé. En particulier, l'exercice aérobique est considéré comme une stratégie non pharmacologique prometteuse pour prévenir et/ou traiter la toxicité de la chimiothérapie.²³⁶

Une étude a montré un risque significativement plus élevé de MCV chez les survivants d'un cancer infantile que chez les témoins adultes non cancéreux, et en particulier chez les survivants d'un cancer à l'âge adulte présentant des facteurs de risque de MCVAS sous-jacents.²³⁷ Par conséquent, une gestion

agressive des facteurs de risque de MCVAS dans cette population est recommandée.

3.4.5 Maladie pulmonaire obstructive chronique

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un trouble respiratoire complexe et progressif, et constitue actuellement la quatrième cause de décès dans le monde. Elle se caractérise par une limitation chronique du débit d'air accompagnée de symptômes respiratoires et est associée à une réponse inflammatoire accrue et à des anomalies des voies respiratoires causées par une exposition importante à des particules ou des gaz nocifs (principalement le tabac). Bien que la BPCO soit reconnue et fasse l'objet d'études approfondies en tant que comorbidité de MCV, son rôle en tant que facteur de risque de MCVAS n'est pas bien établi. Néanmoins, les patients atteints de BPCO ont un risque de MCV deux à trois fois plus élevé que les témoins appariés selon l'âge, après ajustement pour le tabagisme. Les patients atteints de BPCO légère à modérée ont 8-10 fois plus de risques de mourir d'une MCVAS que d'une insuffisance respiratoire, avec des taux plus élevés d'hospitalisation et de décès dus à une MCV, un accident vasculaire cérébral et une IC.^{238.239} Les MCV ne sont pas non plus diagnostiquées ; moins d'un tiers des patients atteints de BPCO présentant des signes électrocardiographiques (ECG) d'infarctus du myocarde sont diagnostiqués comme souffrant de MCV.²⁴⁰

La mortalité due aux maladies cardiovasculaires augmente de 28 %, et la fréquence des accidents coronariens non mortels de 20 %, pour chaque diminution de 10 % du volume expiratoire forcé en une seconde (VEMS).²⁴¹ Les exacerbations aiguës de la BPCO, principalement dues à des infections, sont fréquentes et sont responsables d'une multiplication par quatre des événements cardiovasculaires.²⁴² Le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ischémique augmente au cours des trois mois qui suivent une exacerbation aiguë.²⁴³ La prévalence élevée des MCV chez les patients atteints de BPCO peut s'expliquer par le fait que les deux maladies présentent des facteurs de risque communs, tels que le tabagisme, le vieillissement, l'hypertension et la dyslipidémie.²⁴⁴ Le syndrome métabolique et la réduction de PA sont présents chez 34 % des patients atteints de BPCO, avec ses composants les plus prévalent comme l'hypertension artérielle (56 %), l'obésité abdominale (39 %) et l'hyperglycémie (44 %).²⁴⁵ Les MCV peuvent être causées par l'hypoxie pendant l'exercice en raison de l'hyperinflation pulmonaire, des fréquences cardiaques élevées au repos, de l'altération de la capacité vasodilatatrice et du stress sympathique périphérique, cardiaque et neuro-humoral. L'athérosclérose et la calcification des

artères coronaires peuvent être le résultat d'un stress oxydatif et d'une réduction des molécules anti-âge, ce qui entraîne un vieillissement pulmonaire et vasculaire.²⁴⁶ L'inflammation systémique est prédominante dans la BPCO, avec des biomarqueurs circulants en concentrations élevées et associés à une mortalité accrue.²⁴⁷ La troponine est élevée lors d'une exacerbation aiguë de la BPCO, et 10 % des patients hospitalisés répondent à la définition de l'infarctus aigu du myocarde (IDM).²⁴⁸ Le taux de peptide b-natriurétique, s'il est élevé, augmente le risque de mortalité.²⁴⁹

L'inflammation systémique et le stress oxydatif causés par la BPCO favorisent le remodelage vasculaire, la rigidité et l'athérosclérose, et induisent un état "procoagulant" qui affecte tous les types de vaisseaux.²⁵⁰ Les troubles cognitifs et la démence dus à des lésions microvasculaires cérébrales sont corrélés à la gravité de la BPCO ; les patients présentent un risque accru de 20 % d'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique, qui peut être jusqu'à sept fois plus élevé après une exacerbation aiguë.²⁵¹

La maladie artérielle périphérique (MAP) est présente chez environ 9 % des patients atteints de BPCO,²⁵² qui ont un risque presque doublé de développer une MAP,²⁵³ ainsi qu'une prévalence accrue de plaques carotidiennes liée à la gravité de la maladie.²⁵⁴ Enfin, la BPCO est positivement associée à l'anévrisme de l'aorte abdominale, indépendamment du statut tabagique.²⁵⁵

Les arythmies cardiaques sont fréquentes et peuvent être dues à des effets hémodynamiques (l'hypertension pulmonaire, le dysfonctionnement diastolique, le remodelage structurel et électrique de l'oreillette) causés par la maladie en combinaison avec un déséquilibre autonome et une repolarisation ventriculaire anormale.²⁵⁶ La FA est fréquente, directement associée au VEMS, généralement déclenchée par des exacerbations aiguës de la BPCO et constitue un facteur prédictif indépendant de la mortalité hospitalière liée à la BPCO.^{257.258} La BPCO est également un facteur de risque de tachycardie ventriculaire, indépendamment de la FEVG,²⁵⁹ et de mort cardiaque subite, indépendamment du profil de risque de MCV.²⁶⁰ Une dysfonction ventriculaire non reconnue est fréquente dans la BPCO,²⁶¹ bien que l'IC soit 3,8 fois plus fréquente chez les patients atteints de BPCO que chez les témoins.²⁶² Les patients souffrant d'exacerbations aiguës fréquentes présentent une fréquence élevée de dysfonctionnement diastolique ; le risque d'ICFep est plus élevé en raison d'une prévalence élevée d'hypertension et de DS.²⁶³

Compte tenu de ces faits, il semble très important de dépister la MCVAS et les facteurs de risque de MCVAS chez les patients atteints de BPCO, en gardant à l'esprit que la BPCO affecte la précision des

tests diagnostic des MCV. Il est difficile d'atteindre l'exercice adéquat, les vasodilatateurs pour la scintigraphie myocardique peuvent être contre-indiqués en raison du risque de bronchospasme, et l'échocardiographie d'effort ou l'échocardiographie transthoracique est souvent perturbée par des mauvaises fenêtres échographiques. La tomodensitométrie et l'angiographie coronaire ou l'imagerie par résonance magnétique peuvent être des alternatives, mais elles restent coûteuses, prennent du temps et ne sont pas toujours disponibles. L'utilisation de médicaments contre la BPCO (c'est-à-dire les antagonistes muscariniques à longue durée d'action et les bêta-agonistes à longue durée d'action) n'est pas associée à un risque CV global chez les patients atteints de BPCO stable. L'olodatérol peut réduire le risque d'événements indésirables CV globaux et le formotérol peut diminuer le risque d'ischémie cardiaque. Les bêta-agonistes à longue durée d'action peuvent réduire l'incidence de l'hypertension, mais peuvent également augmenter le risque d'IC, donc ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'IC.²⁶⁴

3.4.6 Maladies inflammatoires

Les maladies inflammatoires augmentent le risque de MCV à la fois de façon aiguë et au fil du temps. Les meilleures preuves que l'inflammation chronique augmente le risque de MCV sont valables pour la polyarthrite rhumatoïde, qui augmente le risque de MCV d'environ 50 % en plus des facteurs de risque établis.¹⁷⁶ Par conséquent, il convient de fixer un seuil plus bas pour l'évaluation du risque total de MCV chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, et il faut envisager une augmentation de l'estimation du risque en fonction du niveau d'activité de la maladie.¹⁷⁶ Il existe également des preuves d'une augmentation d'environ 20 % du risque de MCV chez les patients souffrant d'une maladie intestinale inflammatoire active.²⁶⁵ Dans d'autres états inflammatoires chroniques, comme le psoriasis¹⁷⁷ et la spondylarthrite ankylosante,¹⁷⁸ le risque de MCV peut également être accru. Toutefois, les preuves sont moins solides, tout comme l'indépendance de ces risques accrus par rapport aux facteurs de risque classiques de la MCVAS. Néanmoins, il semble prudent d'envisager au moins une évaluation du risque de MCV chez les patients souffrant d'une quelconque affection inflammatoire chronique et de prendre en compte la présence de ces pathologies en cas de doute quant à l'initiation d'interventions préventives. La charge cumulative de la maladie et le degré récent d'inflammation sont des déterminants importants de l'effet d'augmentation du risque. Outre un traitement anti-inflammatoire optimal, le risque de MCV en cas de maladie inflammatoire doit être traité par des interventions similaires à celles que dans la population

générale à haut risque, car il est prouvé que les méthodes traditionnelles de réduction du risque (par exemple, le traitement hypolipidémiant) sont tout aussi bénéfiques pour prévenir les MCVAS.

3.4.7 Infections (virus de l'immunodéficience humaine, grippe, parodontite)

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est associée à une augmentation de 19 % du risque d'AOMI et de MC, au-delà de ce qu'expliquent les facteurs de risque athérosclérotiques traditionnels.^{266,267} Cependant, pour les personnes dont le nombre de cellules CD4 est durablement inférieur à 200 cellules/mm³ le risque d'événements incidents d'AOMI est presque deux fois plus élevé, alors que pour les personnes dont le nombre de cellules CD4 soutenues est ≥ 500 cellules/mm³, il n'y a pas d'excès de risque d'événements incidents d'AOMI par rapport aux personnes non infectées.²⁶⁸ Les MCV et la grippe sont depuis longtemps associées, en raison d'un chevauchement de l'incidence maximale de chaque maladie pendant les mois d'hiver. Les études épidémiologiques ont noté une augmentation des décès d'origine cardiovasculaire pendant les épidémies de grippe, ce qui indique que les complications cardiovasculaires de l'infection grippale, notamment les cardiopathies ischémiques aiguës et, moins souvent, les accidents vasculaires cérébraux, contribuent de manière importante à la morbidité et à la mortalité pendant l'infection grippale. Le risque d'IDM ou d'accident vasculaire cérébral est plus de quatre fois supérieur après une infection des voies respiratoires, le risque étant le plus élevé dans les 3 premiers jours après le diagnostic.²⁶⁹ La prévention de la grippe, notamment par la vaccination, pourrait prévenir l'IDM déclenché par la grippe.²⁷⁰ Des études ont établi une relation des maladies parodontales avec à la fois l'athérosclérose et les MCV,²⁷¹⁻²⁷³ et des études sérologiques ont établi un lien entre des titres élevés d'anticorps contre les bactéries parodontales et les maladies athérosclérotiques.²⁷⁴ Néanmoins, si le traitement actif ou la prévention de la parodontite s'améliore, le pronostic clinique nécessite des études supplémentaires malgré les preuves préliminaires.²⁷⁵⁻²⁷⁷

3.4.8 Migraine

La migraine est une affection très répandue qui touche environ 15 % de la population générale.²⁷⁸ Il existe deux principaux types de migraine : migraine sans aura, qui est le sous-type le plus courant, et la migraine avec aura, qui représente environ un tiers de toutes les migraines, chez de nombreux patients, les deux formes coexistent. Les données disponibles indiquent que la migraine est globalement associée à un risque deux fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique et à un

risque 1,5 fois plus élevé de maladie ischémique cardiaque.^{179-181.279.280} Ces associations sont plus évidentes pour la migraine avec aura.^{179.180.280} Compte tenu de la jeunesse de la population touchée par la migraine, l'augmentation absolue du risque est faible au niveau individuel, mais élevée au niveau de la population en raison de la prévalence élevée de la migraine.²⁸¹

Les données disponibles indiquent également que le risque vasculaire des sujets migraineux peut être amplifié par le tabagisme¹⁸² et par l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés.^{183.281-283}

L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés doit donc être évitée chez les femmes souffrant de migraine.^{282.283} Cependant, des informations supplémentaires sont nécessaires comme des études de bonne qualité évaluant le risque d'accident vasculaire cérébral associé à l'utilisation d'œstrogènes à faible dose chez les femmes migraineuses.

3.4.9 Troubles du sommeil et apnée obstructive du sommeil

Les troubles du sommeil ou les durées de sommeil anormales sont associés à un risque accru de MCV.²⁸⁴⁻²⁸⁶ En ce qui concerne la durée du sommeil, 7 heures semblent être optimale pour la santé CV.²⁸⁷

Dans la population générale, la prévalence des troubles généraux du sommeil est d'environ 32,1% : 8,2 % pour l'insomnie, 6,1 % pour la parasomnie, 5,9 % pour l'hypersomnolence, 12,5 % pour le trouble des jambes sans repos et les mouvements des membres pendant le sommeil, et 7,1 % pour les troubles respiratoires liés au sommeil [par exemple, l'apnée obstructive du sommeil (AOS)].²⁸⁸ Tous les troubles du sommeil sont fortement associés aux troubles mentaux et partagent l'hyperexcitation comme mécanisme sous-jacent.^{289.290} Le trouble respiratoire lié au sommeil le plus important est le SAOS, qui se caractérise par des épisodes d'apnée répétitifs, chacun dépassant 10 secondes. Malgré les fortes associations entre le SAOS et les MCV, notamment l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie et la FA, le traitement du SAOS par pression positive continue (PPC) n'a pas permis d'améliorer les résultats CV difficiles chez les patients souffrant de MCV établies.²⁹¹⁻²⁹³ Par conséquent, il est nécessaire de mettre en place des interventions qui comprennent, outre la PPC, un changement de comportement (réduction de l'obésité, abstinence d'alcool), une hygiène du sommeil et une réduction du stress.^{290.294}

En ce qui concerne l'hypertension et le SAOS, on observe des effets modestes du PPC sur les niveaux de pression artérielle, mais uniquement chez les patients présentant une hypertension résistante confirmée par la MAPA et utilisant la PPC pendant plus de 5,8 heures par nuit.²⁹⁵

3.4.10 Troubles mentaux

La prévalence sur 12 mois des troubles mentaux ou des troubles de la santé mentale dans la population européenne générale se situe entre 27 % et 38 % selon les sources et les définitions.²⁹⁶ Tous les troubles mentaux (par ex. les troubles anxieux, les troubles somatoformes, les troubles liés aux substances, les troubles de la personnalité, les troubles de l'humeur et les troubles psychotiques) sont associés à l'apparition de MCV et à une réduction de l'espérance de vie chez les deux sexes.²⁹⁷⁻³⁰⁰ Le risque augmente avec la gravité des troubles mentaux et la vigilance à l'égard des symptômes (souvent non spécifiques) est cruciale.³⁰¹ L'apparition d'une MCV est associée à un risque environ 2-3 fois plus élevé de troubles mentaux par rapport à une population saine.^{115.302} Dans ce contexte, le dépistage doit être effectué à chaque consultation (ou 2-4 fois/an). La prévalence sur 12 mois des troubles mentaux chez les patients atteints de MCV est d'environ 40 %, ce qui entraîne une détérioration significative du pronostic.^{100.108.303.304} La survenue d'une MCV augmente le risque de suicide.³⁰⁵ Dans ce contexte, la sensibilisation aux symptômes d'anxiété et de la dépression doit être renforcée.

Le mécanisme précis par lequel les troubles mentaux augmentent les MCV reste incertain. Les effets néfastes sont potentiellement dus à un mode de vie malsain, à une exposition accrue aux facteurs de stress socio-économiques et aux effets secondaires cardiométaboliques de certains médicaments,¹¹³ mais aussi aux effets directs du système de défense contre la peur, basé sur l'amygdale et à d'autres voies physiopathologiques directes.³⁰³ L'abus de psychostimulants (par exemple, la cocaïne) est un puissant déclencheur d'ischémie myocardique.³⁰⁶ En outre, la capacité de ces patients à utiliser les systèmes de soins de santé de manière adaptative est altérée par leur état mental (par exemple, ils ne sont pas capables de faire confiance aux autres et de chercher de l'aide, ils sont incapables d'adhérer au traitement).¹⁰⁰ Les obstacles auxquels se heurtent les prestataires de soins de santé sont les attitudes stigmatisantes, la connaissance insuffisante de la santé mentale et le manque de confiance dans les soins de santé mentale.³⁰⁷⁻³⁰⁹ Bien que les patients souffrant de troubles mentaux présentent un risque accru de MCV, ils bénéficient d'un taux plus faible de reconnaissance et de traitement des facteurs de risque traditionnels de MCV.³¹⁰ Des données préliminaires suggèrent que la prise en compte des troubles mentaux améliore les modèles classiques de risque de MCV.^{311.312} Certaines catégories de patients souffrant de difficultés d'apprentissage et de troubles associés (tels que le syndrome de Down) présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire, mais peut-être pas spécifiquement de maladie coronarienne. Cependant,

les inégalités en matière de santé et la prévalence des facteurs de risque CV peuvent être plus importantes dans ces populations, bien que les recherches épidémiologiques soient rares.

3.4.11 La stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) a été associée à un risque accru d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. La NASH représente une accumulation de graisse ectopique ; les personnes atteintes de NASH sont souvent en surpoids ou obèses et présentent fréquemment des anomalies de la tension artérielle, de la glycémie et des taux de lipides. Une étude récente visant à déterminer si la NASH augmente le risque CV au-delà des facteurs de risque traditionnels³¹³ montre qu'après ajustement des facteurs de risque établis, les associations ne persistaient pas. Néanmoins, les patients atteints de NASH devraient faire calculer leur risque de MCV, subir un dépistage du diabète et se voir recommander un mode de vie sain avec une réduction de la consommation d'alcool.

3.4.12 Affections spécifiques au sexe

3.4.12.1 Affections obstétriques

La prééclampsie (définie comme une hypertension liée à la grossesse accompagnée d'une protéinurie) survient dans 1-2 % de toutes les grossesses et est associée à une augmentation du risque de MCV d'un facteur de 1,5 à 2,7 par rapport à l'ensemble des femmes,^{185.186.314} tandis que le RR de développer une hypertension est de 3¹⁸⁷ et celui de développer un diabète est de 2.^{184.185} Il n'a pas été établi si l'augmentation du risque de MCV après une prééclampsie est indépendante des facteurs de risque CV. La justification du dépistage de l'hypertension et du diabète chez ces femmes est pourtant très forte. A l'heure actuelle, aucun modèle de risque distinct pour les femmes ayant des antécédents de troubles hypertensifs de la grossesse ne semble nécessaire, malgré leur risque de base plus élevé.³¹⁵

L'hypertension liée à la grossesse touche 10 à 15 % de toutes les grossesses. Le risque associé de MCV ultérieure est plus faible que pour la prééclampsie mais reste élevé (RR 1,7-2,5).^{193.314.316.317} En outre, le risque d'hypertension durable ou future est élevé (les RR varient, de 2,0 à 7,2 voire plus).^{187.318} Là encore, cependant, l'ajustement pour les facteurs de risque classiques était incomplet. Le risque de développer un diabète est également élevé chez ces femmes (RR 1,6-2,0).^{314.319} La prématurité (RR 1,6) et la mortalité (RR 1,5) ont été associées à une augmentation modérée du risque de MCV.³¹⁶ Enfin, le diabète gestationnel confère un risque fortement élevé de DS futur, puisque jusqu'à 50 % des femmes touchées développent un DS dans les 5 ans suivant la grossesse, et un risque de MCV jusqu'à

deux fois plus élevé à l'avenir.^{188.320} Le dépistage par la glycémie à jeun ou l'HbA1c peut être préférable au test de tolérance au glucose par voie orale.^{191.321}

3.4.12.2 Conditions non obstétricales

Le syndrome des ovaires polykystiques touche 5 % des femmes en âge de procréer.^{322.323} Il a été associé à un risque accru de MCV.³¹⁴ Le risque de développer une HTA est probablement accru, mais les données sont contradictoires.³²⁴ Le syndrome des ovaires polykystiques est associé à un risque plus élevé de développer un diabète (RR 2-4),^{189.190} ce qui suggère qu'un dépistage périodique du diabète est approprié. La ménopause précoce survient chez environ 1 % des femmes de moins de 40 ans. Jusqu'à 10 % des femmes connaissent une ménopause précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 45 ans.^{314.325} La ménopause précoce est associée à un risque accru de MCV (RR 1,5).³²⁶⁻³²⁸ Une relation inverse linéaire entre la ménopause précoce et le risque de coronaropathie a été constatée, chaque diminution d'un an de l'âge à la ménopause entraînant une augmentation de 2 % du risque de coronaropathie.³²⁹

3.4.12.3 Dysfonctionnement érectile

La dysfonction érectile (DE), définie comme l'incapacité constante d'atteindre et de maintenir une érection satisfaisante pour l'activité sexuelle, a une cause multifactorielle. Elle touche près de 40 % et plus de 50 % des hommes âgés de plus de 40 ans et de 60 ans, respectivement.^{330.331} Les hommes souffrant de dysfonctionnement érectile présentent un risque accru de mortalité de toutes causes confondues [odds ratio (OR) 1,26, IC à 95 % 1,01-1,57] et de mortalité due aux MCV (OR 1,43, IC à 95 % 1,00-2,05). La DE et les MCV ont des facteurs de risque communs (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, la résistance à l'insuline et diabète, tabagisme, obésité, syndrome métabolique, sédentarité et dépression) et une base physiopathologique commune d'étiologie et de progression.^{332.333} Les médicaments utilisés pour prévenir les MCV, tels que les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone, certains bêtabloquants et les diurétiques thiazidiques, peuvent provoquer une DE.^{330.332-335} La dysfonction érectile est associée à une maladie vasculaire subclinique³³⁶ et précède la coronaropathie, l'accident vasculaire cérébral et la MAP d'une période allant généralement de 2 à 5 ans (moyenne de 3 ans). Les hommes souffrant de dysfonctionnement érectile présentent un risque accru de 44 à 59 % pour l'ensemble des événements CV, de 62 % pour l'infarctus du myocarde, de 39 % pour l'accident vasculaire cérébral et de 24 à 33 % pour la mortalité toutes causes confondues, le risque étant plus élevé chez ceux qui présentent des DE graves.³³⁷⁻³⁴¹ Il existe des preuves solides que l'évaluation du risque de MCV est nécessaire chez les hommes qui

présentent une DE.^{336,342} Chez les hommes souffrant de dysfonctionnement érectile et présentant un risque faible à intermédiaire de maladie cardiovasculaire, il est suggéré d'établir un profil de risque détaillé, par exemple à l'aide du score CAC, mais les données probantes ne le confirment pas encore.^{338,341} L'évaluation de la gravité de la DE et l'examen physique devraient faire partie de l'évaluation de première ligne du risque de MCV chez les hommes.^{333,341} Les changements de style de vie sont efficaces pour améliorer la fonction sexuelle chez l'homme : il s'agit notamment de l'exercice physique vigoureux,^{334,343} une meilleure alimentation, le contrôle du poids et l'arrêt du tabac.³⁴³⁻³⁴⁵

4 Facteurs de risque et les interventions à l'échelle individuelle

4.1 Recommandation du traitement, classes, grades et liberté de choix

Une communication claire sur les risques et les avantages est cruciale avant que tout début de traitement. La communication des risques est abordée à la [rubrique 3.2.4](#) et les avantages du traitement individuel font l'objet de cette rubrique. Dans tous les scénarios où les recommandations d'interventions individuelles pour réduire le risque sont " fortes " (classe I ou IIa), il est important de réaliser que de nombreux patients qui ont reçu des informations appropriées sur les risques souvent (jusqu'à 50 % des cas, selon certaines études) choisissent consciemment de renoncer à l'intervention proposée. Cela s'applique non seulement aux mesures liées au mode de vie mais aussi aux interventions médicamenteuses. Apparemment, ce que les professionnels estiment que la réduction du risque est suffisante pour un effort raisonnable ou l'initiation d'un médicament ayant peu d'effets secondaires ne correspond pas toujours au point de vue des patients. L'inverse est également vrai : non seulement certains patients à risque (très) élevé peuvent renoncer aux interventions, mais certains patients à risque faible à modéré peuvent être très motivés pour réduire encore plus leur risque. Par conséquent, les recommandations de traitement ne sont jamais " impératives " pour les patients à (très) haut risque, et les interventions ne sont jamais "interdites" pour les patients à risque faible à modéré. Il est prouvé qu'une plus grande proportion de femmes, par rapport aux hommes, ont une faible conscience de leur risque de MCV et de la nécessité d'interventions thérapeutiques. Cela justifie des efforts pour améliorer la sensibilisation, l'évaluation du risque et de traitement chez les femmes.^{52,346-351}

4.2 Optimisation de la gestion des facteurs de risque cardiovasculaires

4.2.1 Les objectifs de la communication clinicien-patient

Les cliniciens doivent fournir une présentation personnalisée des Guidelines pour améliorer la compréhension, encourager les changements de mode de vie et soutenir l'adhésion au traitement médicamenteux. L'application de ces principes dans la pratique quotidienne se heurte à différents obstacles.³⁵²

La capacité des patients à adopter un mode de vie sain dépend de facteurs cognitifs et émotionnels, de l'impact d'un diagnostic ou des symptômes, des facteurs socio-économiques, du niveau d'éducation et de la santé mentale. La susceptibilité perçue à la maladie et la gravité anticipée des conséquences sont également des éléments importants de la motivation des patients.³⁵³

4.2.2 Comment améliorer la motivation ?

Les stratégies de communication telles que l'entretien motivationnel sont utiles.³⁵⁴ Les séances de consultation peuvent inclure un membre de la famille ou un ami, notamment pour les patients âgés. La connexion est primordiale : se concentrer avant de saluer ; écouter attentivement ; se mettre d'accord sur ce qui importe le plus ; se connecter à l'histoire de la personne ; et explorer les émotions.³⁵⁵ Le principe OARS (questions ouvertes, affirmation, écoute réflexion et synthèse) aide les patients à présenter leurs perceptions et les cliniciens à synthétiser. Le principe SMART (Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste, Temporel) peut aider à fixer des objectifs de changement de comportement.^{353,356}

Les professionnels de la santé doivent tenir compte de la capacité, de l'opportunité (physique, sociale ou environnementale) et la motivation à changer de comportements.³⁵⁷ Les approches comportementales multidisciplinaires qui combinent les connaissances et les compétences des différents soignants sont recommandées.³⁵⁸

4.2.3 Optimisation de l'adhésion au traitement

L'adhésion aux médicaments varie de 50 % pour la prévention primaire des MCVAS à 66 % pour la prévention secondaire.³⁵⁹ Les médecins doivent tenir compte de la non-observance chez tous les patients et s'en enquérir sans porter de jugement.³⁶⁰ Environ 9% des cas de MCVAS en Europe peuvent être attribués à une mauvaise observance du traitement.³⁶¹ Les facteurs contribuant à la non-observance comprennent la polymédication, la complexité des médicaments et des régimes posologiques, la mauvaise relation médecin- patient,

Tableau 6 : Objectifs de traitement pour les différentes catégories des patients

Catégories des patients	Objectifs de prévention (ETAPE1)	Objectifs de prévention intensifiés/supplémentaires ^a (ETAPE 2)
Personnes en bonne état de santé apparente	Pour la PA et les lipides : initiation d'un traitement médicamenteux basé sur l'évaluation du risque de MCV (tableau 5) ou une PAS > 160 mmHg	
<50 ans	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie PAS <140 jusqu'à 130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <2,6mmol/L (100mg/dL)	PAS <130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) et réduction de >50 % chez les patients à haut risque LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) et réduction de >50% chez les patients à très haut risque
50-69 ans	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie PAS <140 jusqu'à 130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <2,6mmol/L (100 mg/dL)	PAS <130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) et réduction de >50 % chez les patients à haut risque LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) et réduction de >50% chez les patients à très haut risque
≥70 ans	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie PAS <140 mmHg si tolérée ^b LDL-C <2,6 mmol/L (100 mg/dL)	Pour la gestion des facteurs de risque spécifiques chez les patients âgés de plus de 70 ans, veuillez consulter les sections correspondantes de la rubrique 4.
Patients atteints d'IRC	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie PAS <140 jusqu'à 130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <2,6mmol/L (100 mg/dL) et réduction de >50% du LDL-C Sinon, en fonction des antécédents de MCVAS et de DS	LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) chez les patients à risque élevé Et <1,4mmol/L (55 mg/dL) chez les patients à risque très élevé (voir tableau 4)
Patients atteints d'HF	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie PAS <140 jusqu'à 130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <2,6mmol/L (100 mg/dL) et réduction de >50% du LDL-C Sinon, en fonction des antécédents de MCVAS et de DS	LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) chez les patients à risque élevé Et <1,4mmol/L (55 mg/dL) chez les patients à risque très élevé (voir tableau 4)
Patients atteints de DS type 2		
Diabète de courte durée bien contrôlé DS de courte durée (ex.<10 ans), pas de preuve de LOC et aucun autre facteur de risque de MCVAS supplémentaires	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie	
Sans MCVAS établie ou LOC sévère (voir tableau 4 pour les définitions)	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie PAS <140 jusqu'à 130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <2,6mmol/L (100 mg/dL) HbA1c <53 mmol/mol (7,0 %)	PAS <130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) et réduction >50%. Inhibiteur du SGLT2 ou GLP-1RA
Avec MCVAS établie et/ou LOC sévère (voir tableau 4 pour les définitions)	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie PAS <140 jusqu'à 130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) HbA1c <64mmol/mol (8,0 %) Inhibiteur du SGLT2 ou GLP1-RA MCV : traitement antiplaquettaire	PAS <130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) et réduction >50%. Inhibiteur du SGLT2 ou GLP-1RA s'il n'en prend pas déjà un. Peut également envisager de nouveaux traitements à venir : DAPT, inhibition de la double voie, a colchicine, icosapent éthyl
Patients avec MCVAS établie	Arrêt du tabac et optimisation du mode de vie PAS <140 jusqu'à 130 mmHg si tolérée ^b Traitement oral intensif hypolipidémiant visant une réduction du LDL-C de >50% et un LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL). Traitement antiplaquettaire	PAS <130 mmHg si tolérée ^b LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) Peut également envisager de nouveaux traitements à venir : DAPT, inhibition de la double voie, colchicine, icosapent éthyl, etc.

DAPT : Double Thérapie Antiplaquettaire ; **DS** : Diabète Sucré ; **EAS** : Société Européenne D'athérosclérose ; **ESC** : Société Européenne De Cardiologie ; **GLP-1RA** : Les Analogues Du Glucagon-Like Peptide-1 ; **Hba1c** : Hémoglobine Glyquée ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **LOC** : Lésions des Organes Cibles ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **PA** : Pression Artérielle ; **PAD** : Pression Artérielle Diastolique ; **PAS** : Pression artérielle systolique ; **SGLT2**: Co-transporteur Sodium-Glucose De Type 2.

^aEn fonction du risque (résiduel) à 10 ans et/ou du bénéfice estimé sur la durée de vie (voir le tableau 4 pour plus de détails), des comorbidités et de la préférence du patient. Les niveaux de preuve de l'intensification des objectifs varient, voir les tableaux de recommandations des sections 4.6 et 4.7. Pour l'IRC et l'HF, les objectifs de LDL-C sont tirés des guidelines 2019 de l'ESC/EAS pour le traitement des dyslipidémies³.

^bFourchette d'objectifs de traitement de la DBP au bureau <80mmHg.

le manque d'acceptation de la maladie, les croyances sur les conséquences et les effets secondaires, les capacités intellectuelles/cognitives, les troubles mentaux, les limitations physiques, les aspects financiers et le fait de vivre seul.^{360.362-364} Il est important de noter que seule une réduction substantielle du risque peut motiver les patients à un traitement médicamenteux préventif, ce qui rend inutile la nécessité d'une communication appropriée sur les risques.^{365.366} La dépression est un autre facteur important, et son traitement adéquat améliore l'adhésion au traitement.^{367.368}

Les applications de téléphone mobile peuvent améliorer l'adhésion à la fois aux médicaments et aux changements de comportement.³⁶⁹ Leur utilisation est facile et probablement rentable.³⁷⁰

4.2.4 Objectifs du traitement

Dans les chapitres suivants, les différents domaines du traitement individuel sont abordés. Le tableau 6 résume les objectifs du traitement et certaines interventions clés pour différentes catégories de patients. Pour plus d'informations sur les catégories de risque et le principe d'une approche par étapes des objectifs de traitement, veuillez-vous reporter à la rubrique 3.2.3.1. Pour plus de détails sur les objectifs de traitement, la manière de les atteindre, les points forts des recommandations et les niveaux de preuve à l'appui, veuillez-vous reporter aux sous-sections correspondantes.

4.3 Optimisation du mode de vie

4.3.1 Activité physique et exercice

L'AP réduit le risque de nombreux effets néfastes sur la santé et les facteurs de risque à tout âge et pour les deux sexes. Il existe une relation inverse entre une AP modérée à vigoureuse et la mortalité toutes causes confondues, la morbidité et la mortalité CV, ainsi que l'incidence du diabète de type 2.^{371-373.383-387} La réduction du risque se poursuit sur toute la fourchette des volumes d'AP, et la pente de la diminution du risque est la plus forte chez les personnes les moins actives.^{371-374.386.387} Plus d'informations sur la prescription de l'AP sont disponibles dans une récente guidelines de l'ESC.³⁸⁸

4.3.1.1 Prescription de l'activité physique

L'AP doit être évaluée et prescrite individuellement en termes de fréquence, d'intensité, de temps (durée), de type et de progression.³⁸⁹ Les recommandations concernant le dépistage avant la participation se trouvent dans les guidelines de l'ESC.³⁸⁸

Les interventions qui se sont avérées capables d'augmenter le niveau d'AP ou de réduire le comportement sédentaire comprennent des interventions basées sur la théorie du comportement,

telles que la fixation d'objectifs, la réévaluation des objectifs, l'auto-surveillance et le retour d'informations.^{372.380.381} L'utilisation d'un traqueur d'activité portable peut contribuer à augmenter l'AP.³⁸² Le plus important est d'encourager les activités que les gens apprécient et/ou qu'ils peuvent inclure dans leur routine quotidienne, car ces activités sont plus susceptibles d'être durables.

Recommandations pour l'activité physique

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Il est recommandé aux adultes de tous âges d'atteindre au moins 150 à 300 minutes par semaine d'activité physique d'intensité modérée ou 75 à 150 minutes par semaine d'activité aérobie d'intensité vigoureuse, ou une combinaison équivalente, afin de réduire la mortalité toutes causes confondues, la mortalité CV et la morbidité. ^{371.372}	I	A
Il est recommandé aux adultes qui ne peuvent pas effectuer 150 min d'AP d'intensité modérée par semaine de rester aussi actifs que leurs états de santé le permettent. ^{373.374}	I	B
Il est recommandé de réduire le temps sédentaire pour s'engager dans une activité au moins légère tout au long de la journée pour réduire la mortalité et la morbidité. ³⁷⁵⁻³⁷⁷	I	B
La pratique d'exercices de résistance, en plus de l'activité aérobie, est recommandée 2 jours ou plus par semaine pour réduire la mortalité de toutes causes. ^{378.379}	I	B
Interventions sur le mode de vie, telles que l'éducation individuelle, les techniques de modification du comportement, le conseil téléphonique et l'utilisation des appareils de suivi d'activité portables, devraient être considérés pour augmenter la participation à l'AP. ³⁸⁰⁻³⁸²	IIa	B

AP : Activité Physique ; CV : Cardiovasculaire.

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

4.3.1.2 Activité physique aérobie

La marche, le jogging, le vélo, etc.³⁸⁹ sont des exemples d'AP aérobie. Il est recommandé aux adultes d'effectuer au moins 150 à 300 minutes par semaine d'activité physique d'intensité modérée, ou 75-150 min d'AP d'intensité vigoureuse, ou une combinaison équivalente des deux, répartie sur toute la semaine.^{371.372} Des avantages supplémentaires sont obtenus avec encore plus de AP.

La pratique de l'AP doit tout de même être encouragée chez les personnes qui ne sont pas en mesure de respecter le minimum. Chez les personnes sédentaires, une augmentation progressive du niveau d'activité est recommandée. Lorsque les personnes âgées ou les personnes souffrant de maladies chroniques ne peuvent pas atteindre 150 min d'AP d'intensité modérée par semaine, ils doivent être aussi actifs que le permettent leurs capacités et leurs conditions physiques.^{371-375.384.385}

Tableau 7 : Classification de l'intensité de l'activité physique et exemples des niveaux d'intensité absolue et relative

Intensité absolue			Intensité relative		
Intensité	MET ^a	Exemples	%FC max	RPE (score sur l'échelle de Borg)	Test d'expression orale
Légère	1.1-2.9	Marche <4,7 km/h, travaux ménagers légers	57-63	10-11	
Modérée	3-5.9	Marche à un rythme modéré ou rapide (4,16,5 km/h), vélo lent (15 km/h), peinture/décoration, aspirateur, jardinage (tondre la pelouse), golf (tirer des clubs dans un chariot), tennis (double), danse de salon, aquagym.	64-76	12-13	La respiration est plus rapide mais compatible avec des phrases complètes
Vigoureuse	≥6	Course à pied, jogging ou course à pied, cyclisme >15 km/h, jardinage intensif (bêchage ou binage continu), natation, tours de piste, tennis (simple)	77-95	14-17	Respiration très difficile, incompatible avec la tenue d'une conversation confortablement

%FC max : Pourcentage de la fréquence cardiaque maximale ; **MET** : Equivalent métabolique ; **RPE** : Taux D'effort Perçu (échelle de Borg 6-20) ; **VO2** : Consommation D'oxygène.

MET^a est estimé comme le coût énergétique d'une activité donnée divisé par la dépense énergétique au repos : 1 MET = 3,5 ml d'oxygène kg⁻¹ min⁻¹ VO₂.

Modifié à partir de ³⁹²

L'AP accumulée par épisodes, même de moins de 10 minutes, est associée à des résultats favorables, y compris la mortalité.^{371,390} L'AP peut être exprimé en termes absolus ou relatifs.³⁸⁹

L'intensité absolue est la quantité d'énergie dépensée par minute d'activité, évaluée par la consommation d'oxygène par unité de temps (mL/min ou L/min) ou par l'équivalent métabolique de la tâche (MET). Un recueil du coût énergétique en valeurs MET pour diverses activités est disponible.³⁹¹ Une mesure absolue ne tient pas compte des facteurs individuels tels que le poids corporel, le sexe et le niveau de forme physique.³⁸⁹ L'intensité relative est déterminée sur la base de l'effort maximal (pic) d'un individu, par exemple le pourcentage de la capacité cardiorespiratoire (%VO₂ max), le pourcentage de la fréquence cardiaque maximale (pic) (%FC max) ou en utilisant l'évaluation de taux d'effort perçu selon l'échelle de Borg. Les personnes en moins bonne forme physique ont généralement besoin d'un niveau d'effort plus élevé que les personnes en meilleure forme pour effectuer la même activité. Une mesure de l'intensité relative est nécessaire pour fournir une prescription d'AP individualisée.³⁸⁹ La classification pour l'intensité absolue et relative et les exemples sont présentés dans le tableau 7.

4.3.1.3 Exercice sportive de résistance

L'exercice de résistance en plus de l'AP aérobique est associé à des risques plus faibles d'événements CV totaux et de mortalité toutes causes confondues.^{378,379,393-396} La prescription suggérée est d'une à trois séries de 8-12 répétitions à l'intensité de 60-80% du maximum de la répétition de l'individu à

une fréquence d'au moins 2 jours par semaine dans une variété de 8-10 exercices différents impliquant chaque groupe musculaire majeur.

Pour les personnes âgées ou déconditionnées il est suggéré de commencer par une série de 10-15 répétitions à 40-50% du maximum d'une répétition.³⁸⁹ En outre, il est recommandé aux personnes âgées de pratiquer une AP à composantes multiples combinant des exercices d'aérobic, de renforcement musculaire et d'équilibre pour prévenir les chutes.³⁷²

4.3.1.4 Comportement sédentaire

Le temps sédentaire est associé à un risque accru de plusieurs grandes maladies chroniques et de mortalité.^{371,372,375-377,396-399} Chez les adultes physiquement inactifs, l'AP d'intensité légère, même si elle ne dure que 15 minutes par jour, est susceptible d'avoir des effets bénéfiques. Les preuves de l'association entre les périodes d'activité qui interrompent le comportement sédentaire et les résultats en matière de santé sont mitigées.^{375,398,400}

4.3.2 Nutrition et alcool

Les habitudes alimentaires influencent le risque CV, principalement par le biais de facteurs de risque tels que les lipides, la tension artérielle, le poids corporel et le diabète.^{401,402} Le tableau 8 résume les caractéristiques d'une alimentation saine.

Bien que les recommandations concernant les nutriments et les aliments restent importantes pour la santé CV, la durabilité de l'environnement suscite une inquiétude croissante, ce qui incite à passer d'un mode d'alimentation basé sur les animaux à un mode d'alimentation plus végétal.^{411,412}

Recommandation pour la nutrition et l'alcoolisme

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Une alimentation saine est recommandée comme pierre angulaire de la prévention des MCV chez tous les individus. ^{401.402}	I	A
Il est recommandé d'adopter un régime méditerranéen un régime similaire pour réduire le risque de MCV. ^{403.404}	I	A
Il est recommandé de remplacer les graisses saturées par des graisses insaturées pour réduire le risque de MCV. ⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁹	I	A
Il est recommandé de réduire la consommation de sel pour abaisser la PA et le risque de MCV. ⁴¹⁰	I	A
Il est recommandé d'opter pour un mode d'alimentation plus basé sur les plantes, riche en fibres, qui inclut des céréales complètes, fruits, légumes, légumes secs et noix. ^{411.412}	I	B
Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à un maximum de 100 g par semaine. ⁴¹³⁻⁴¹⁵	I	B
Il est recommandé de manger du poisson, de préférence gras, au moins une fois par semaine et de limiter la viande (transformée). ^{406.416-418}	I	B
Il est recommandé de limiter la consommation de sucre libre, en particulier les boissons sucrées, à un maximum de 10% de l'apport énergétique. ^{419.420}	I	B

MCV : Maladie Cardiovasculaire ; **PA** : Pression Artérielle

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

4.3.2.1 Acides gras

Le risque de coronaropathie est réduit lorsque les graisses saturées alimentaires sont remplacées de manière appropriée (Figure 10). C'est également le cas lors du remplacement de la viande et les produits laitiers.^{406.407}

Les graisses polyinsaturées (-25 %), les graisses monoinsaturées (-15 %) et, dans une moindre mesure, les glucides provenant de céréales complètes (-9 %) ont tous été associés à une réduction du risque de coronaropathie lorsqu'ils remplacent de manière isocalorique les graisses saturées alimentaires.^{408.409}

La réduction de l'apport en acides gras saturés à moins de 10 % de l'énergie peut présenter des avantages supplémentaires.⁴⁰⁵

Cependant, l'effet de réduction du LDL-C de la substitution des acides gras polyinsaturés (AGPI) aux acides gras saturés peut être moindre chez les personnes obèses (5,3 %) que chez les personnes de poids normal (9,7 %).⁴²¹

Les acides gras trans, formés lors de la transformation industrielle des graisses, ont des effets défavorables sur le cholestérol total (augmentation) et le HDL-C (diminution).

En moyenne, une augmentation de 2 % de l'apport énergétique provenant des acides gras trans est associée à une augmentation de 23 % du risque de coronaropathie.⁴²² Un règlement de la Commission de l'Union européenne (UE) a fixé la limite supérieure à 2 g pour 100 g de matières grasses (avril 2019) (https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/trans-fat-food_en).

Lorsque les guidelines visant à réduire la consommation de graisses saturées sont suivies, la réduction de la consommation de cholestérol alimentaire s'ensuit.

4.3.2.2 Minéraux et vitamines

Une réduction de l'apport en sodium peut réduire la PAS de 5,8mmHg en moyenne chez les patients hypertendus et de 1,9mmHg chez les patients normotendus.⁴¹⁰

L'essai DASH (Approches Diététiques Pour Arrêter L'hypertension) a montré une relation dose-réponse entre la réduction du sodium et la réduction de la PA.⁴²³ Dans une méta-analyse, une réduction du sel de 2,5 g/jour a entraîné une réduction de 20 % des événements liés aux MCVAS (RR 0,80).⁴¹⁰

Une relation en forme de U ou de J entre une faible consommation de sel et les maladies cardiovasculaires est débattue.⁴²⁴ Les maladies sous-jacentes et la malnutrition peuvent expliquer à la fois les faibles apports alimentaires et en sel et l'augmentation des MCVAS.^{410.425.426} L'ensemble des preuves justifie la réduction du sel pour prévenir les coronaropathies et les accidents vasculaires cérébraux.

Dans la plupart des pays occidentaux, la consommation de sel est élevée (9-10 g/jour), alors que l'apport maximal recommandé est de 5 g/jour. L'apport optimal pourrait être aussi bas que 3 g/jour. La réduction du sel peut être obtenue par des choix alimentaires (moins d'aliments transformés) et la reformulation des aliments en diminuant leur teneur en sel (voir la rubrique 5.2.2).

Le potassium (par exemple dans les fruits et légumes) a des effets favorables sur la TA et le risque d'AVC (RR 0,76).⁴²⁷

En ce qui concerne les vitamines, des études d'observation ont révélé des associations inverses entre les vitamines A et E et le risque de MCVAS. Cependant, les essais d'intervention n'ont pas réussi à confirmer ces résultats. De même, les essais de supplémentation en vitamines B (B6, acide folique et B12) et en vitamines C et D n'ont pas montré d'effets bénéfiques.^{428.429}

4.3.2.3 Fibres

Une augmentation de 7 g/jour de la consommation de fibres totales est associée à une réduction de 9 % du risque de maladie coronarienne (RR 0,91).⁴³⁰

Tableau 8 : Caractéristiques d'un régime sain

Adopter un mode d'alimentation plus végétal et moins animal
Les acides gras saturés doivent représenter moins de 10 % de l'apport énergétique total, en les remplaçant par des AGPI, des AGMI et des glucides provenant de céréales complètes
Les acides gras trans insaturés doivent être réduits autant que possible, avec aucun dans les aliments transformés
<5 g d'apport total en sel par jour
30-45 g de fibres par jour, provenant de préférence de céréales complètes.
≥200 g de fruits par jour (≥2-3 portions)
≥200 g de légumes par jour ≥2-3 portions)
La viande rouge doit être réduite à un maximum de 350 - 500 g par semaine, en particulier la viande transformée doit être réduite au minimum
Le poisson est recommandé 12 fois par semaine, en particulier les poissons gras.
30 g de noix non salées par jour
La consommation d'alcool doit être limitée à un maximum de 100 g par semaine
Les boissons sucrées, telles que les boissons gazeuses et les jus de fruits, doivent être découragées

AGMI : Acide Gras Mono insaturé ; **AGPI** : Acide Gras Polyinsaturé

Une augmentation de 10 g/jour de la consommation de fibres est associée à une réduction de 16 % du risque d'accident vasculaire cérébral (RR 0,84) et de 6 % du risque de diabète de type 2 (RR 0,94).^{431,432}

Une consommation élevée de fibres peut réduire la réponse glycémique postprandiale après des repas riches en glucides et abaisser le taux de triglycérides.⁴³³

4.3.2.4 Aliments spécifiques et groupes d'aliments

4.3.2.4.1 Fruits, légumes et légumes secs :

Une méta-analyse a fait état d'un risque de mortalité CV inférieur de 4 % pour chaque portion supplémentaire de fruits (équivalent à 77 g) et de légumes (équivalent à 80 g) par jour, tandis que la mortalité toutes causes confondues n'était pas réduite davantage avec des apports supérieurs à cinq portions.⁴³⁴ Une méta-analyse a reporté un risque d'AVC inférieur de 11 % associé à la consommation de trois à cinq portions quotidiennes de fruits et légumes et de 26 % avec cinq portions par jour par rapport à moins de trois portions.^{435,436} Une seule portion de légumes secs (légumineuses) par jour réduit le taux de LDL-C de 0,2mmol/L et est associée à un risque plus faible de maladies coronariennes.^{437,438}

4.3.2.4.2 Noix

Une méta-analyse d'études de cohorte prospectives suggère que la consommation quotidienne de 30 g de fruits à coque (mélangés) est associée à une réduction de 30 % du risque de MCVAS.⁴³⁷ Les légumes secs et

les fruits à coque contiennent tous deux des fibres et d'autres composants bioactifs.⁴³⁸

4.3.2.4.3 La viande

D'un point de vue sanitaire et environnemental, il est recommandé de réduire la consommation de viande, en particulier la viande transformée.⁴¹¹ Une restriction de la viande rouge peut avoir peu ou pas d'effet sur les principaux résultats cardiométaboliques.⁴¹⁶ Cependant, remplacer la viande rouge par des aliments végétaux de haute qualité (c'est-à-dire des noix, du soja et des légumineuses) améliore les concentrations de LDL-C.⁴⁰⁶ Une consommation plus élevée de viande transformée et de viande rouge non transformée est associée à une augmentation de 7 % et 3 %, respectivement, du risque de MCVAS.⁴¹⁷ En réduisant les viandes transformées, l'apport en sel sera également réduit. Le Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer recommande de limiter la consommation de viande rouge à 350-500 g par semaine.⁴³⁹

4.3.2.4.4 Le poisson et les suppléments d'huile de poisson

Des études indiquent que la consommation de poisson, en particulier le poisson riche en AGPI n-3, au moins une fois par semaine, est associée à une réduction de 16 % du risque de maladie coronarienne,⁴¹⁸ et que la consommation de poisson deux à quatre fois par semaine est associée à une réduction de 6 % du risque d'accident vasculaire cérébral.⁴⁴⁰ Le risque le plus élevé a été observé dans l'intervalle des apports nuls ou très faibles. Plusieurs méta-analyses et une récente revue Cochrane n'a montré aucun avantage des huiles de poisson sur les résultats CV et/ou la mortalité,⁴⁴¹⁻⁴⁴³ bien qu'une réduction de 7% du risque d'événements coronariens ait été observée. Une méta-analyse de 13 ECR a inclus les résultats de VITAL (Essai Sur La Vitamine D Et Les Oméga-3), ASCEND (: Etude Des Événements Cardiovasculaires Dans Le Diabète) et REDUCE-IT (: Réduction Des Événements Cardiovasculaires Avec L'essai D'intervention Sur L'icosapent Ethylique).⁴⁴⁴ Dans l'analyse excluant REDUCE-IT, l'huile de poisson a réduit le nombre total de MCVAS (RR 0,97) et de décès par coronaropathie (RR 0,92).⁴⁴⁴ L'inclusion de REDUCE-IT (une étude réalisée chez des participants présentant un taux élevé de triglycérides, comparant des doses très élevées d'icosapent ethyl à un placebo d'huile minérale) a renforcé les résultats.⁴⁴⁴ Cependant, il s'agit de la seule étude qui a testé une dose élevée d'icosapent éthyl et des questions ont été soulevées quant au choix du placebo. Très récemment, STRENGTH (Étude Des Résultats A Long Terme Pour Evaluer Le Risque Résiduel Des Statines Avec L'épanova Chez Les Patients A Haut Risque Cardiovasculaire Avec Hypertriglycéridémie)

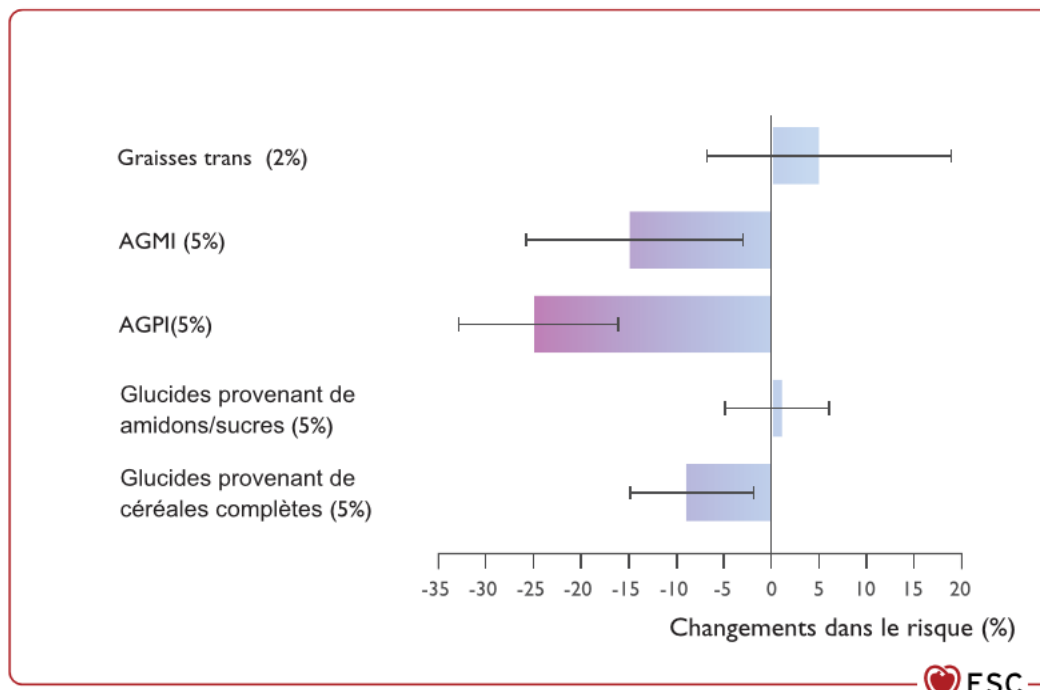


Figure 10 : Estimation de la variation en pourcentage du risque de maladie coronarienne associée à des substitutions iso caloriques de graisses saturées à d'autres types de graisses ou d'hydrate de carbone.

Reproduit de Sacks et al.⁴⁰⁹ **AGMI** : Acide Gras Mono insaturé ; **AGPI** : Acide Gras Polyinsaturé

n'a pas réussi à démontrer le bénéfice d'une préparation combinée d'acide eicosapentaénoïque et d'acide docosahexaénoïque.⁴⁴⁵

4.3.2.4.5 Boissons alcoolisées

La limite supérieure de sécurité pour la consommation de boissons alcoolisées est d'environ 100 g d'alcool pur par semaine.

La façon dont cela se traduit en nombre de boissons dépend de la taille des portions, dont les normes diffèrent selon les pays, généralement entre 8 et 14 g par boisson. Cette limite est similaire pour les hommes et les femmes.⁴¹³ Boire au-delà de cette limite réduit l'espérance de vie.

Les résultats des études épidémiologiques ont suggéré qu'une consommation d'alcool plus élevée est associée de façon à peu près linéaire à un risque plus élevé de tous les sous-types d'AVC, de maladies coronariennes, d'IC, de l'hypertension artérielle et de plusieurs sous-types de maladies cardio-vasculaires moins courantes, mais avec un risque plus faible d'infarctus du myocarde.

De plus, Les études de randomisation mendélienne n'appuient pas les effets apparemment protecteurs de quantités modérées par rapport à l'absence d'alcool contre les MCVAS, ce qui suggère que les risques les plus faibles de MCV se trouvent chez les abstinents, et que toute quantité d'alcool augmente uniformément la TA et l'IMC.^{414,415}

Ces données remettent en question le concept selon lequel une consommation modérée d'alcool est universellement associée à un risque moindre de MCV.

4.3.2.4.6 Boissons gazeuses et sucre

La consommation régulière de boissons sucrées (c'est-à-dire deux portions par jour contre une portion par mois) a été associée à un risque de coronaropathie supérieur de 35 % chez les femmes l'étude intitulée Nurses' Health Study, alors que les boissons sucrées artificiellement n'étaient pas associées aux coronaropathies. Dans la cohorte EPIC (Investigation Prospective Européenne Sur Le Cancer Et La Nutrition), les boissons gazeuses sucrées artificiellement et les boissons sucrées au sucre étaient toutes deux associées à la mortalité toutes causes confondues, tandis que seule la première était associée aux maladies circulatoires.⁴¹⁹ La directive de l'OMS recommande un apport maximal de 10 % de l'énergie provenant des sucres libres (mono- et disaccharides), ce qui inclut les sucres ajoutés ainsi que les sucres présents dans les jus de fruits.⁴²⁰

4.3.2.4.7 Le café

Le café non filtré contient du cafestol et du kahweol, qui augmentent le taux de LDL-C, et peut être associé à une augmentation de 25 % du risque de mortalité par MCVAS en cas de consommation de neuf boissons ou plus par jour.⁴⁴⁶ Le café non filtré comprend le café bouilli, grec et turc et certains cafés expresso. Une consommation modérée de café (3-4 tasses par jour) n'est probablement pas nocive, peut-être même modérément bénéfique.⁴⁴⁷

4.3.2.4.8 Aliments fonctionnels

Les aliments fonctionnels contenant des phytostérols (stérols et stanols végétaux) sont efficaces pour

réduire le taux de LDL-C de 10 % en moyenne lorsqu'ils sont consommés à raison de 2 g/jour,⁴⁴⁸ en plus de l'effet obtenu avec un régime pauvre en graisses ou l'utilisation de statines. Aucune étude avec des critères d'évaluation clinique n'a encore été réalisée. Les suppléments de levure de riz rouge ne sont pas recommandés et peuvent même provoquer des effets secondaires.⁴⁴⁹

4.3.2.4.9 Modèles d'alimentation

L'étude de l'impact d'un modèle alimentaire global montre tout le potentiel préventif de l'alimentation. Le régime méditerranéen comprend des apports élevés en fruits, légumes, légumineuses, produits à base de céréales complètes, poisson et huile d'olive et une consommation modérée d'alcool et une faible consommation de viande (rouge), de produits laitiers et d'acides gras saturés. Une plus grande adhésion à un régime méditerranéen est associée à une réduction de 10 % de l'incidence ou de la mortalité CV et à une réduction de 8 % de la mortalité toutes causes confondues.⁴⁰³ Suivre un régime méditerranéen enrichi en fruits à coque sur une période de 5 ans, par rapport à un régime témoin, a permis de réduire le risque de MCVAS de 28 % et de 31 % avec un régime enrichi en huile d'olive extra-vierge.⁴⁰⁴

De même, le passage d'un mode d'alimentation à base animale à un mode d'alimentation à base végétale peut réduire les MCVAS.⁴¹¹

**4.3.3 Poids et composition corporelle
Recommandations pour le poids corporel**

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Il est recommandé aux personnes en surpoids et obèses de viser une réduction de poids pour réduire la tension artérielle, la dyslipidémie, le risque de diabète de type 2 et améliorer ainsi leur profil de risque de MCV. ^{450.451}	I	A
Bien que plusieurs régimes soient efficaces pour la perte de poids, il est recommandé qu'une alimentation saine au regard du risque de MCV soit maintenue sur une longue période. ⁴⁵²⁻⁴⁵⁴	I	A
La chirurgie bariatrique pour les personnes obèses à haut risque doit être envisagée lorsque le changement de mode de vie ne permet pas de maintenir la perte de poids. ⁴⁵⁵	Ila	B

MCV : Maladie Cardiovasculaire

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

4.3.3.1 Objectifs et modalités du traitement

Bien que le régime, l'exercice et la modification du comportement soient les principales thérapies du surpoids et de l'obésité, elles sont souvent infructueuses à long terme. Pourtant, le maintien d'une perte de poids, même modérée, de 5 à 10 % par rapport au poids de départ a des effets salutaires sur les facteurs de risque, y compris la TA, les lipides et le

contrôle glycémique,^{450.451} ainsi que sur la mortalité prématurée toutes causes confondues.⁴⁵⁶ La perte de poids est associée à une morbidité plus faible mais à une mortalité plus élevée chez les personnes âgées (biologiquement) (le "paradoxe de l'obésité"). Dans ce groupe, l'accent devrait être mis moins sur la perte de poids que sur le maintien de la masse musculaire et d'une bonne nutrition.

4.3.3.2 Régimes pour la perte de poids

La restriction énergétique est la pierre angulaire de la prise en charge. L'AP est essentiel pour maintenir la perte de poids et prévenir la prise de poids de rebond, mais n'est pas examiné ici. Les régimes hypocaloriques peuvent être classés comme suit :

1. Les régimes qui visent à réduire les MCVAS, y compris les régimes méditerranéens à base de plantes^{457.458} et hypocaloriques,^{458.459} avec des modifications pour s'adapter à la disponibilité et aux préférences alimentaires locales.
2. Modifications de la composition en macronutriments des graisses et des glucides du régime alimentaire, y compris les régimes à faible ou très faible teneur en glucides (avec respectivement 50-130 g et 20-49 g de glucides/jour), les régimes à teneur modérée en glucides (>130-225 g de glucides/jour) et les régimes à faible teneur en graisses.glucides (>130-225 g de glucides/jour), et les régimes à faible teneur en (< 30 % de l'énergie provenant des graisses).
3. Les régimes hyperprotéinés pour préserver la masse musculaire maigre et améliorer la satiété.
4. Les régimes axés sur des groupes d'aliments spécifiques (par exemple, augmenter les fruits et légumes ou éviter les sucres raffinés).
5. Les régimes qui limitent l'apport énergétique pendant des périodes déterminées, par exemple deux jours par semaine ou un jour sur deux (jeûne intermittent) ou pendant certaines heures de la journée (alimentation limitée dans le temps).

Ces régimes entraînent une perte de poids à court terme largement similaire.⁴⁵²⁻⁴⁵⁴ Après 12 mois, les effets ont tendance à s'estomper.⁴⁵³ Le régime méditerranéen, en revanche, a tendance à persister. La qualité des nutriments d'un régime, comme le remplacement des graisses saturées par des graisses insaturées (voir la rubrique 4.3.2.1) et l'inclusion de glucides riches en fibres, détermine si un régime est sain à long terme.⁴⁶⁰

Les régimes à faible ou très faible teneur en glucides peuvent présenter des avantages en ce qui concerne le contrôle de l'appétit, la diminution des triglycérides et la réduction des médicaments pour le diabète de type 2.⁴⁶¹

Ces régimes peuvent être cétogènes et nécessitent une surveillance médicale ou au moins diététique. Les études de plus de 2 ans sont rares.

Les apports extrêmes en glucides doivent être évités à long terme, et la substitution des glucides par des graisses et des protéines dans les végétaux sont plus avantageuses que celles des animaux.⁴⁶²

Les régimes à jeun intermittent entraînent une perte de poids équivalente à la restriction énergétique continue lorsqu'ils sont appariés à l'apport énergétique.⁴⁶³

Les médicaments approuvés en Europe comme aides à la perte de poids (orlistat, naltrexone/bupropion, liraglutide à forte dose) peuvent compléter le changement de mode de vie pour parvenir à une perte de poids et à son maintien, mais parfois au prix d'effets secondaires.

Une méta-analyse de la perte de poids assistée par les médicaments a révélé des effets favorables sur la tension artérielle, le contrôle glycémique et la mortalité due aux MCVAS.⁴⁶⁴

Une option de traitement très efficace pour l'obésité extrême ou l'obésité avec comorbidités est la chirurgie bariatrique. Une méta-analyse a indiqué que les patients subissant une chirurgie bariatrique présentaient des risques plus faibles de plus de 50 % de mortalité totale, de MCVAS et de cancer, par rapport aux personnes de poids similaire qui n'ont pas subi de chirurgie.⁴⁵⁵

4.4 Bien-être mental et les interventions psychosociales

Le traitement d'un mode de vie malsain réduira le risque de MCV tout en améliorant la santé mentale. Le sevrage tabagique, par exemple, a un effet positif sur la dépression,^{474,475} tout comme la thérapie par l'exercice^{113,476} et les pratiques alimentaires saines.⁴⁷⁷

Les interventions fondées sur des données probantes pour l'arrêt du tabac et l'amélioration de l'AP et de l'alimentation, sont considérées comme utiles et applicables aux personnes atteintes de troubles mentaux.^{465,478-480} Les troubles mentaux sont associés à un risque accru de MCV et à un pronostic plus défavorable chez les patients atteints de MCVAS, en raison d'événements cardiovasculaires ou d'autres causes de décès, y compris le suicide.^{100,113,305} Les traitements de santé mentale réduisent efficacement les symptômes de stress et améliorent la qualité de vie. Plusieurs études d'observation indiquent que le traitement ou la rémission de la dépression réduit le risque de MCV.^{113,481-484}

Les interventions psychologiques chez les patients atteints de coronaropathie peuvent réduire la mortalité cardiaque (RR 0,79) et soulager les symptômes psychologiques.⁴⁶⁶ Une psychothérapie axée sur la gestion du stress chez les patients atteints de MCVAS améliore les résultats des MCV.

Recommandation pour la santé mentale et les interventions psychosociales à l'échelle individuelle

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Les patients souffrant de troubles mentaux ont besoin d'une attention et un soutien accrus pour améliorer l'adhésion aux changements de mode de vie et aux traitements médicamenteux. ^{3,465}	I	C
Chez les patients atteints de MCVAS et souffrant de troubles mentaux, les soins de santé mentale et la coopération interdisciplinaire sont recommandées. ^{100,113,466}	I	B
Les patients atteints de MCVAS et souffrant de stress doivent être considérés à une gestion psychothérapeutique du stress pour améliorer les résultats CV et réduire les symptômes de stress. ⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁹	Ila	B
Les patients atteints de coronaropathie et de dépression majeure modérée à sévère doivent être considérés pour un traitement antidépresseur avec un ISRS. ^{470,471}	Ila	B
Chez les patients atteints d'IC et de dépression majeure, les ISRS, les IRSN et les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés. ^{472,473} c	III	B

IC : Insuffisance Cardiaque ; **IRSN** : Inhibiteur De Recapture De La Sérotonine Et De La Noradrénaline ; **ISRS** : Inhibiteur Sélectif De La Recapture De La Sérotonine

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

^cLes détails expliquant cette recommandation sont fournis dans la rubrique 2.1 du matériel supplémentaire.

Sur le site SUPRIM (Projet De Prévention Secondaire Dans Les Soins De Santé Primaires d'Uppsala), les patients du groupe d'intervention de santé primaire d'Uppsala), les patients du groupe d'intervention présentaient un taux inférieur de 41 % de premiers événements récurrents fatales et non fatales, liés aux MCVAS [hazard ratio (HR)0,59] et moins d'IDM récurrents (HR 0,55)⁴⁶⁷. Dans l'étude SWITCHD (Essai D'intervention Sur Les Femmes Pour La Maladie Coronarienne -Etude De Stockholm -), l'intervention a entraîné une réduction substantielle de la mortalité toutes causes confondues (OR 0,33).⁴⁶⁸

Une récente ECR a rapporté que la réadaptation cardiaque (RC) améliorée par la gestion du stress a produit des réductions significatives des événements liés aux MCVAS par rapport à la réadaptation cardiaque standard seule (HR 0,49).⁴⁶⁹

Concernant la psychopharmacothérapie des patients atteints de coronaropathie et de dépression, le traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) réduit les taux de réadmission pour coronaropathie (rapport de risque de 0,63) et la mortalité toutes causes confondues (rapport de risque de 0,56).⁴⁷⁰ Une ECR récente a rapporté que, chez les patients souffrant de SCA et de dépression, le

traitement par un ISRS, escitalopram, a entraîné un taux plus faible du critère composite de mortalité toutes causes confondues, d'infarctus du myocarde ou d'intervention coronarienne percutanée (ICP) (HR 0,69).⁴⁷¹ Les soins collaboratifs pour les patients souffrant de coronaropathie et de dépression ont de petits effets bénéfiques sur la dépression, mais réduit significativement les événements cardiaques majeurs à court terme.⁴⁸⁵

Concernant les effets secondaires des traitements psycho pharmacologiques, de nombreux médicaments psychiatriques sont associés à un risque accru de mort cardiaque subite.⁴⁸⁶ Chez les patients atteints d'IC, les antidépresseurs sont associés à un risque accru de mortalité cardiaque et toutes causes confondues (HR 1,27 ; pour plus de détails, voir le matériel supplémentaire de la rubrique 3.4).⁴⁷² Par conséquent, les patients atteints de MCVAS et souffrant de troubles mentaux, particulièrement ceux qui ont besoin d'un traitement médicamenteux psychiatrique, nécessitent une coopération interdisciplinaire.

4.5 Interventions sur le tabagisme

Recommandations pour les stratégies d'interventions sur le tabagisme

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Il faut cesser de fumer du tabac, car le tabagisme est un facteur de causalité fort et indépendant de la MCVAS. ^{487,488}	I	A
Chez les fumeurs, offrir un soutien de suivi, une thérapie de remplacement de la nicotine, la varénicline et la bupropion individuellement ou en association doivent être envisagés. ⁴⁸⁹⁻⁴⁹⁴	Ila	A
L'arrêt du tabac est recommandé indépendamment de la prise de poids, car celle-ci ne diminue pas les bénéfices de l'arrêt du tabac sur les MCVAS. ⁴⁹⁵	I	B

MCVAS : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

4.5.1 Sevrage tabagique

L'arrêt du tabac est potentiellement la plus efficace de toutes les mesures préventives, avec des réductions substantielles des infarctus du myocarde (répétés) ou des décès.^{487,488} Les gains à vie en années sans MCV sont substantiels à tous les âges, et les bénéfices sont évidemment encore plus substantiels si d'autres complications du tabagisme étaient prises en compte. A partir de 45 ans, des gains de 3 à 5 ans persistent chez les hommes jusqu'à 65 ans et chez les femmes jusqu'à 75 ans (figure 11).

Même chez les gros fumeurs (≥20 cigarettes/jour), l'arrêt du tabac réduit le risque de MCV dans les 5 ans, bien qu'il reste élevé au-delà de 5 ans. Les bénéfices totaux pour la santé seront encore plus importants en raison des gains de santé non liés aux MCV.

Tableau 9 : « Conseils très brefs » pour le sevrage tabagique

Le "conseil très bref" sur le tabagisme est une intervention clinique éprouvée de 30 secondes, développée au Royaume-Uni, qui identifie les fumeurs, les conseille sur la meilleure méthode d'arrêt, et soutient les tentatives d'arrêt ultérieures. Les conseils très brefs comportent trois éléments composent le conseil très bref :

- DEMANDER - établir et enregistrer le statut de fumeur
- CONSEILLER - conseiller sur les meilleurs moyens d'arrêter de fumer
- AGIR - offrir de l'aide

L'arrêt du tabac doit être encouragé chez tous les fumeurs, et le tabagisme passif doit être évité autant que possible. Des conseils très brefs peuvent être avantageux lorsque le temps est limité (tableau 9). Une incitation majeure à l'arrêt du tabac se produit au moment du diagnostic ou du traitement d'une MCV. Il faut inciter une personne à essayer d'arrêter de fumer, lui rappeler brièvement les avantages CV et autres de l'arrêt du tabac et convenir d'un plan spécifique avec un suivi sont des interventions fondées sur des données probantes.

Les fumeurs qui arrêtent de fumer peuvent s'attendre à une prise de poids moyenne de 5 kg, mais les avantages pour la santé de l'arrêt du tabac l'emportent sur les risques liés à la prise de poids.⁴⁹⁵ La persistance ou la reprise du tabagisme est fréquente chez les patients atteints de coronaropathie, en particulier chez ceux qui souffrent de dépression grave et qui sont exposés à des facteurs environnementaux.⁴⁹⁸

Les thérapies de gestion de l'humeur peuvent améliorer les résultats chez les patients souffrant de dépression actuelle ou passée.⁴⁹⁹

4.5.2 Interventions médicamenteuses fondées sur des données probantes

Le soutien médicamenteux pour l'arrêt du tabac doit être envisagé chez tous les fumeurs qui sont prêts à entreprendre cette action. Les interventions médicamenteuses fondées sur des données probantes comprennent la thérapie de remplacement de la nicotine (TRN), le bupropion, la varénicline et la cytosine (peu disponible).⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹

Toutes les formes de TRN (gomme à mâcher, timbres transdermiques de nicotine, vaporisateur nasal, inhalateur, comprimés sublinguaux) sont efficaces. La combinaison par rapport à une forme unique de TRN et la gomme à mâcher de 4 mg par rapport à celle de 2 mg peuvent augmenter l'efficacité.⁴⁹²

Le TRN ne présente pas d'effets indésirables chez les patients souffrant de MCVAS,⁴⁹³ mais les preuves d'efficacité dans ce groupe ne sont pas concluantes.⁴⁹⁴

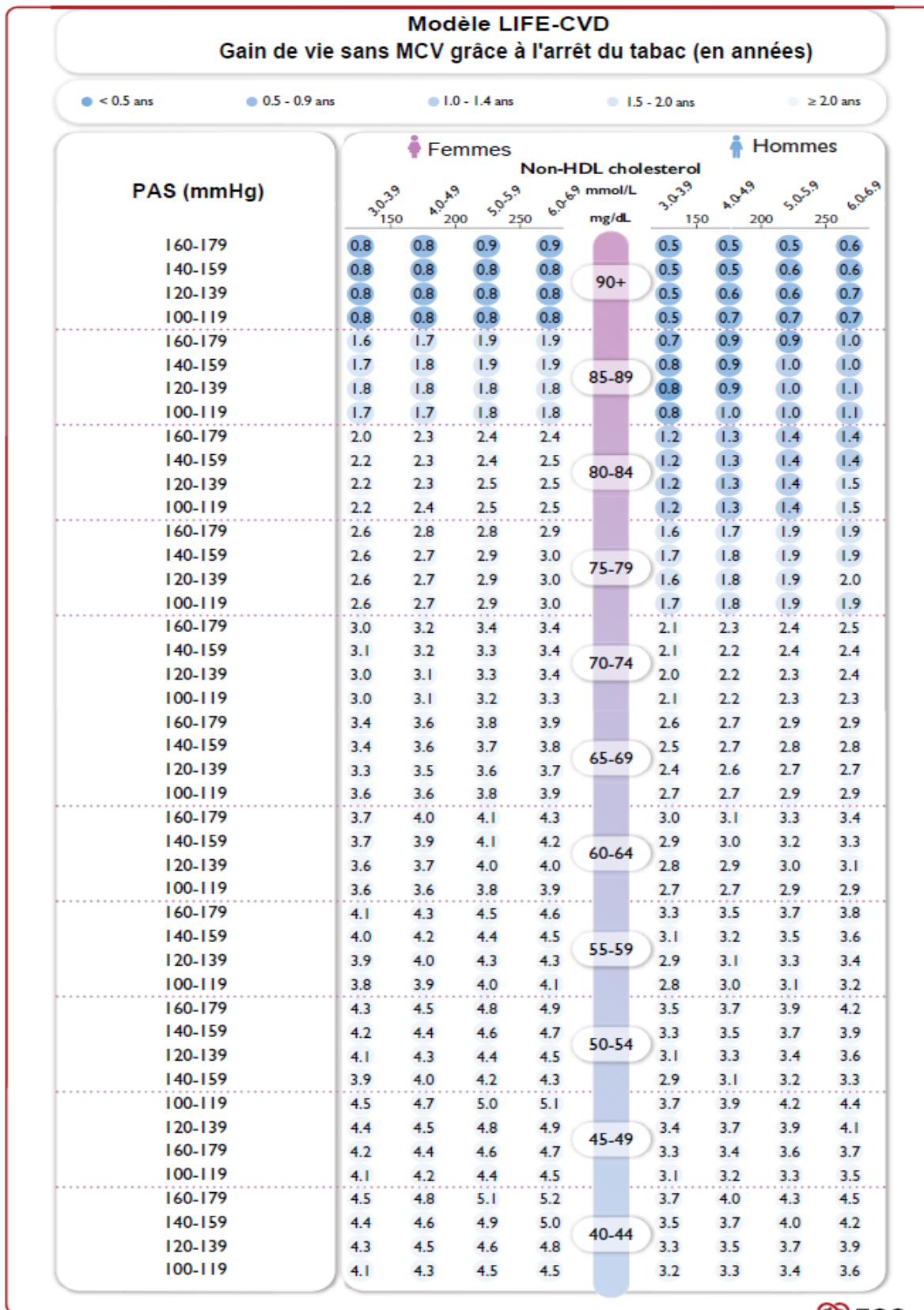


Figure 11 : Bénéfice on terme d'espérance de vie des MCVAS suite au sevrage tabagique chez les personnes apparemment en bonne santé, on fonctions des facteurs de risque suivants : âge, sexe, pression artérielle systolique et Non HDL-C.

Le modèle est actuellement validé pour les pays à risque faible et modéré. Le bénéfice à vie est exprimé en "années d'espérance de vie médiane sans infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral" gagnées grâce à l'arrêt du tabac. Le bénéfice à vie est calculé en estimant le risque de MCV à vie avec le modèle LIFE-CVD⁷⁶ multiplié par le HR par rapport au tabagisme prolongé (0,60) d'une méta-analyse d'études sur le risque de MCV lié au tabagisme⁴⁹⁶ et multiplié par le HR (0,73) pour la mortalité concurrente non liée aux MCV.⁴⁹⁷ Pour des estimations individualisées du bénéfice à vie, ce tableau peut être utilisé ou la version électronique de LIFE-CVD, évaluable via l'application ESC CVD risk ou <https://u-prevent.com/>.

Chez les patients atteints de MCVAS, l'avarénicline (RR 2,6), le bupropion (R1,4), la thérapie par téléphone (RR 1,5) et le conseil individuel (RR 1,6) augmentent tous les taux de réussite.⁴⁹⁴

L'antidépresseur, le bupropion, aide au sevrage tabagique à long terme avec une efficacité similaire à celle des TRN.⁴⁹⁰ La varénicline à 1 mg b.i.d. (deux fois par jour) multiplie par plus de deux les taux d'abandon par rapport au placebo.⁴⁹¹ Le RR pour l'abstinence par rapport à la TRN était de 1,25 et par rapport au bupropion de 1,4. Des doses plus faibles ou variables sont également efficaces et réduisent les effets secondaires. La varénicline, au-delà du schéma standard de 12 semaines est bien tolérée. La varénicline initiée à l'hôpital après un SCA est efficace et sûre.⁵⁰⁰

Le principal effet secondaire de la varénicline est les nausées, mais celle-ci disparaît généralement. Il est peu probable qu'il y ait un lien de cause à effet entre la varénicline et les neuropsychiatriques.⁵⁰¹ La varénicline, le bupropion et les TRN n'augmentent pas les risques d'événements indésirables CV graves pendant ou après le traitement.⁵⁰² La cytisine est efficace pour le sevrage tabagique, mais les preuves à ce jour sont limitées.⁴⁹¹

4.5.2.1 Cigarettes électroniques

Les cigarettes électroniques (e-cigarettes) simulent les cigarettes combustibles en transformant la nicotine et d'autres substances chimiques en vapeur. Les e-cigarettes fournissent de la nicotine sans la plupart des produits chimiques du tabac, et est probablement moins nocives que le tabac. Des preuves récentes suggèrent que les e-cigarettes sont probablement plus efficaces que les TRN en termes de sevrage tabagique.⁵⁰³⁻⁵⁰⁵ Toutefois, les effets à long terme des e-cigarettes sur la santé CV et pulmonaire doivent faire l'objet de recherches plus approfondies.⁵⁰⁶ La double utilisation avec les cigarettes classiques doit être évitée.

En outre, comme les e-cigarettes créent une dépendance, leur utilisation devrait être soumise à des contrôles de marketing similaires à ceux des cigarettes classiques, en particulier les variétés aromatisées qui attirent les enfants.⁵⁰⁷ Bien qu'elles soient plus pauvres en substances toxiques que les cigarettes ordinaires, les cigarettes " sans combustion " contiennent du tabac et doivent être déconseillées.

4.6 Lipides

Cette rubrique couvre les recommandations pour le diagnostic et le traitement des taux de lipides sanguins défavorables. Des détails supplémentaires et des conseils pour les cas complexes/les soins tertiaires, y compris les troubles lipidiques génétiques, sont disponibles dans les Guidelines 2019 de l'ESC/EAS

(Société Européenne d'Athérosclérose) pour la prise en charge des dyslipidémies.³

Des données récentes ont confirmé que le principal événement déclencheur de l'athérogenèse est la rétention de LDL et d'autres lipoprotéines riches en cholestérol dans la paroi artérielle. Le rôle causal du LDL-C et d'autres lipoprotéines contenant de l'apoB dans le développement de la MCVAS est démontré hors de tout doute par des études génétiques, observationnelles et interventionnelles.²⁰ La méta-analyse des essais cliniques a indiqué que la réduction relative du risque de MCV est proportionnelle à la réduction absolue du LDL-C, quel que soit le(s) médicament(s) utilisé(s) pour obtenir ce changement, sans qu'il y ait de preuve de l'existence d'une limite inférieure pour les valeurs de LDL-C ou d'un effet de " courbe en J ".²¹ Le bénéfice absolu de l'abaissement du LDL-C dépend du risque de MCVAS et de la réduction absolue du taux de LDL-C. Ainsi, même une faible réduction absolue du taux de LDL-C peut se traduire par une réduction significative du risque absolu chez les patients à risque élevé ou très élevé.²² Une récente ECR axée sur le taux de LDL-C chez des patients ayant subi un AVC ischémique ou un accident ischémique transitoire (AIT) a démontré qu'un taux de LDL-C cible de <1,8mmol/L (70 mg/dL) avec l'utilisation d'une statine et, si nécessaire, d'ézétimibe, était associé à un risque de MCV plus faible que ceux qui avaient une cible de 2,3-2,8mmol/L (90-110mg/dL).⁵⁰⁸ Les études sur la sécurité clinique des valeurs (très) basses de LDL-C n'ont pas suscité d'inquiétudes particulières, bien que la surveillance sur de plus longues périodes soit nécessaire.

4.6.1 Dosage des lipides et lipoprotéines

4.6.1.1 Dosage à jeun et non à jeun

L'échantillonnage à jeun des paramètres lipidiques est recommandé pour le risque général, car il a la même valeur pronostique que les échantillons à jeun.^{509,510}

Chez les patients présentant un syndrome métabolique, un diabète ou une hypertriglycéridémie, le LDL-C calculé à partir d'échantillons non à jeun doit être interprété avec prudence.

Tableau 10 : les niveaux de non HDL Cholestérol et d'Apo lipoprotéine B correspondants aux objectifs de LDL cholestérol couramment utilisés

LDL-C	Non-HDL-C	Apolipoprotéine B
2.6mmol/L (100 mg/dL)	3.4mmol/L (131 mg/dL)	100 mg/dL
1.8mmol/L (70 mg/dL)	2.6mmol/L (100 mg/dL)	80 mg/dL
1.4mmol/L (55 mg/dL)	2.2mmol/L (85 mg/dL)	65 mg/dL

HDL-C : Cholestérol A Lipoprotéines De Haute Densité ;
LDL-C : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité

4.6.1.2 Dosage du cholestérol à lipoprotéines de basse densité

Le LDL-C peut être mesuré directement, mais dans la plupart des études et dans de nombreux laboratoires, le LDL-C est calculé à l'aide de la formule de Friedewald :

- En mmol/L : LDL-C = cholestérol total - HDL-C - (0,45 × triglycérides)
- En mg/dl : LDL-C = cholestérol total - HDL-C - (0,2 × triglycéride)

Le calcul n'est valable que lorsque la concentration de triglycérides est <4,5mmol/L (400 mg/dL), et n'est pas précis lorsque le LDL-C est très faible [<1,3mmol/L (50 mg/dL)]. Chez les patients ayant un faible taux de LDL-C et/ou une hypertriglycéridémie (≤800 mg/dL), des formules alternatives sont disponibles^{511,512} ou le LDL-C peut être mesuré directement.

4.6.1.3 Cholestérol non HDL

La valeur du C non-HDL est calculée en soustrayant le HDL-C du cholestérol total. Contrairement au LDL-C, le C non-HDL ne nécessite pas que la concentration de triglycérides soit <4,5mmol/L (400 mg/dL). Il présente également l'avantage d'être précis en l'absence de jeûne et peut être plus précis chez les patients atteints de diabète. Il existe des preuves du rôle de C non-HDL en tant que cible de traitement, car il permet de recueillir des informations concernant toutes les lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B.⁵¹³ Nous suggérons qu'il s'agit d'un objectif thérapeutique alternatif raisonnable pour tous les patients, en particulier pour ceux qui présentent une hypertriglycéridémie ou un diabète. Le tableau 10 montre comment les taux de C non-HDL correspondent aux objectifs de LDL-C couramment utilisés.

4.6.1.4 Apolipoprotéine B

L'apolipoprotéine B fournit une estimation directe de la concentration totale de particules lipidiques athérogènes, en particulier chez les patients présentant un taux élevé de triglycérides. Cependant, en moyenne, l'information conférée par l'apolipoprotéine B est similaire à celle du LDL-C calculé. Le tableau 10 montre comment les taux d'apolipoprotéine B correspondent aux objectifs de LDL-C couramment utilisés.

4.6.2 Définir les objectifs en matière de lipides

4.6.2.1 Objectifs des LDL-cholestérol

Les objectifs en matière de LDL-C sont résumés dans les recommandations ci-dessus. Comme pas tous les médicaments sont tolérés ou disponibles/abordables, le traitement doit se concentrer sur l'obtention de taux

Recommandations pour les objectifs de LDL cholestérol^a

Recommandations	Classe ^b	Niveau ^c
Une approche progressive d'intensification du traitement est recommandée pour les personnes apparemment en bonne santé à risque élevé ou très élevé de MCV, ainsi que les patients atteints de MCVAS et/ou de DS, en tenant compte du risque de MCV, des avantages du traitement, des modificateurs de risque, des comorbidités et des préférences du patient.	I	C

DS : Diabète Sucré ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse

^a Recommandations à partir de la [rubrique 3.2](#)

^b Classe de recommandation.

^c Niveau de preuve

de LDL-C aussi proches que possible des objectifs fixés. Le traitement doit être un processus de décision partagé entre les médecins et le patient.

Comme nous l'avons expliqué plus haut dans ces guidelines ([rubrique 3.2.3.1](#)), nous proposons une approche progressive des objectifs de traitement, également pour le LDL-C (figures 6-8). Cette approche peut sembler nouvelle mais, en réalité, elle ressemble à la pratique clinique, où l'intensification du traitement est envisagée en fonction des bénéfices escomptés, des effets secondaires et, surtout, des préférences du patient.

Les objectifs ultimes en matière de lipides sont les mêmes que dans les guidelines 2019 de l'ESC/EAS sur la dyslipidémie.³ Les données probantes issues des études sur les traitements hypoglycémiantes indiquent que le traitement par paliers ne compromet pas l'atteinte des objectifs, et qu'il est associé à moins d'effets secondaires et à une plus grande satisfaction du patient.^{66,67} Dans certains cas (en cas de risque très élevé), le médecin peut choisir de fusionner les deux étapes et de passer directement au niveau cible de LDL-C bas de l'étape 2.

Chez les personnes apparemment en bonne santé, l'avantage thérapeutique à vie de la réduction du LDL-C peut jouer un rôle dans la prise de décision partagée, ainsi qu'avec les modificateurs de risque, les comorbidités, les préférences du patient et la fragilité. La figure 12 peut faciliter la prise de décision, car elle montre les bénéfices estimés sur la durée de vie en années sans MCV par rapport au profil de risque total de MCV, calibrée dans les pays à risque faible à modéré de MCV.

Après l'ÉTAPE 1, l'intensification du traitement avec l'ÉTAPE 2 doit être envisagée chez tous les patients. Étant donné que moins c'est mieux, nous encourageons une l'intensification du traitement, en particulier si des doses submaximales de statines génériques (à bas prix) sont utilisées et que les effets secondaires ne semblent pas être un problème.

L'objectif thérapeutique d'un LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) à l'ÉTAPE 2, chez les patients atteints d'une MCVAS établie ou sans MCVAS mais à risque très élevé, est inférieur à l'objectif de LDL-C le plus bas, soit 1,8mmol/L (70 mg/dL), figurant dans les guidelines de prévention 2016 de l'ESC.² Cet objectif bas a été établi sur la base de données provenant d'études récentes de randomisation mendélienne.⁸⁰

Les méta-analyses de la Collaboration des chercheurs sur le traitement du cholestérol,²¹ des ECR tels que IMPROVE-IT (Réduction Améliorée Des Résultats : Essai International Sur L'efficacité De La Vytorine I),⁵¹⁵ et -plus récemment- des études sur les résultats cliniques des inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9).⁵¹⁶⁻⁵¹⁸ La classe et le niveau de preuve à l'appui de cet objectif de LDL-C < 1,4mmol/L (55 mg/dL) chez les patients atteints de MCVAS sont identiques à ceux des récentes guidelines de l'ESC/EAS sur la dyslipidémie.³ Pour la prévention primaire chez les patients à risque très élevé, la classe de recommandation est plus basse (classe I dans les guidelines sur la dyslipidémie, classe IIa dans les guidelines actuelles), car le groupe de travail a été moins unanime en ce qui concerne cet objectif de LDL-C bas dans le contexte de la prévention primaire.

Pour les patients atteints de MCVAS qui subissent un deuxième événement vasculaire dans les 2 ans (pas nécessairement du même type que le premier) alors qu'ils suivent un traitement à base de statines au maximum toléré, on peut envisager un objectif de LDL-C encore plus faible de <1,0mmol/L (40 mg/dL). Fait important, il n'y a pas de différences dans les réductions du RR entre les hommes et les femmes et entre les patients plus jeunes et plus âgés (au moins jusqu'à l'âge de 75 ans), ou entre les patients atteints ou non de diabète.³

4.6.2.2 Lipoprotéines riches en triglycérides et leur répercussion

Il n'existe pas d'objectifs de traitement pour les triglycérides, mais un taux <1,7mmol/L (150 mg/dL) est considéré comme un signe de risque faible, tandis que des niveaux plus élevés indiquent la nécessité de rechercher d'autres facteurs de risque.

4.6.2.3 Cholestérol à lipoprotéines de haute densité

A ce jour, aucun objectif spécifique pour les niveaux de HDL-C n'a été déterminé dans les essais cliniques, bien qu'un faible taux de HDL-C soit associé à un risque (résiduel) chez les patients atteints de MCVAS. L'AP et d'autres facteurs liés au mode de vie, plutôt que le traitement médicamenteux, restent des moyens importants d'augmenter les taux de HDL-C.

4.6.3 Stratégies de contrôle des dyslipidémies

La présence de dyslipidémies secondaires à d'autres pathologies doit être exclue avant de commencer le traitement, car le traitement de la maladie sous-jacente peut améliorer l'hyperlipidémie sans nécessité de traitement hypolipidémiant. Ceci est particulièrement vrai pour l'hypothyroïdie. Les dyslipidémies secondaires peuvent également être causées par l'abus d'alcool, le DS, le syndrome de Cushing, les maladies du foie et des reins, ainsi que par des médicaments (par ex. les corticostéroïdes). En outre, l'optimisation du mode de vie est cruciale chez tous les patients présentant des taux de lipides supérieurs à l'optimum.

4.6.3.1 Stratégies de contrôle du cholestérol à lipoprotéines de basse densité

4.6.3.1.1 Modification du régime alimentaire et du mode de vie

Les facteurs alimentaires influencent le développement des MCVAS, soit directement, soit par leur action sur les facteurs de risque traditionnels, tels que les lipides plasmatiques, la tension artérielle ou la glycémie. Des preuves cohérentes issues d'études épidémiologiques indiquent qu'une consommation plus élevée de fruits, de légumes non amylicés, de noix, de légumineuses, de poisson, d'huiles végétales, de yaourts et de céréales complètes, ainsi qu'une consommation plus faible de viandes rouges et de viandes transformées, d'aliments riches en glucides raffinés et de sel, est associée à une plus faible incidence d'événements CV.

De plus, le remplacement des graisses animales, y compris les graisses laitières, par des sources végétales de graisses et d'AGPI peut réduire le risque de MCVAS.⁴⁰⁷ Vous trouverez plus de détails sur les recommandations relatives au mode de vie plus haut dans cette rubrique.

4.6.3.1.2 Médicaments pour le traitement des dyslipidémies.

Les médicaments hypolipidémiant actuellement disponibles comprennent les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (statines), les fibrates, les séquestrants d'acides biliaires, les inhibiteurs sélectifs de l'absorption du cholestérol (par exemple, l'ézétimibe) et -plus récemment- les inhibiteurs de la PCSK9. L'acide bempédoïque, un inhibiteur oral de la synthèse du cholestérol, a récemment été autorisé dans plusieurs pays. Son utilisation est principalement prévue en association avec l'ézétimibe chez les patients présentant une intolérance aux statines.

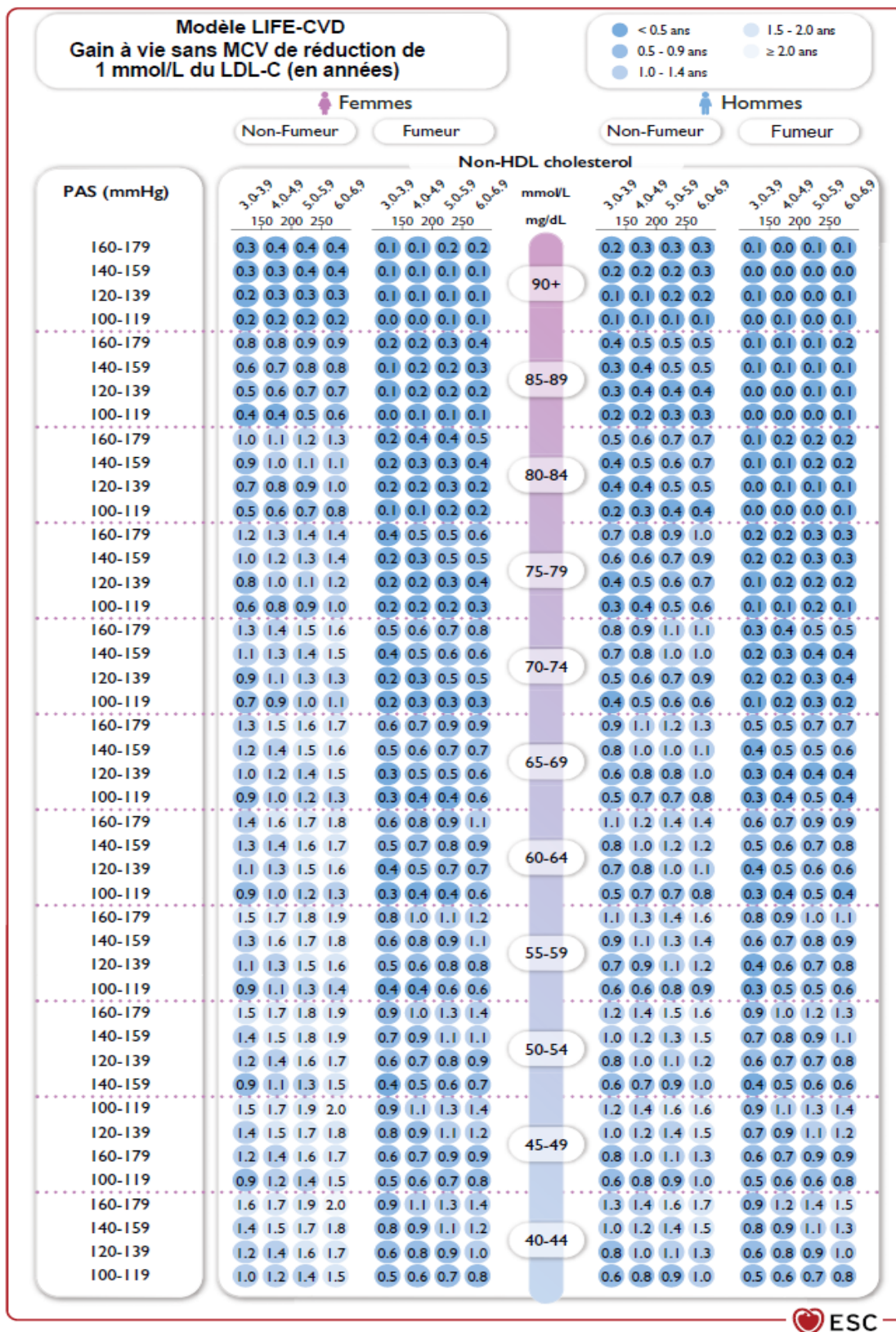


Figure 12 : La moyenne de Nombre d'années sans maladie cardiovasculaire gagnées par réduction de 1mmol/L (40 mg/dL) de LDL-C chez des personnes apparemment en bonne santé.

ESC : Société Européenne De Cardiologie ; **HDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Haute Densité ; **HR** : Hasard Ratio ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **LIFE-CVD** : Perspective de L'Esperance de vie dans la Maladie Cardiovasculaire ; **PAS** : Pression artérielle systolique. Le modèle est actuellement validé pour les pays à risque faible et modéré. Bénéfice à vie d'une baisse de 1 mmol/L du taux de LDL-C chez des personnes apparemment en bonne santé, en fonction des facteurs de risque suivants : âge, sexe, tabagisme actuel, PAS et C non-HDL. Le bénéfice à vie est exprimé en "années d'espérance de vie médiane" sans infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral" gagnées grâce à une réduction du taux de LDL-C de 1 mmol/l. Pour un abaissement du taux de LDL-C de 2 mmol/L, l'effet moyen est presque deux fois plus important, et ainsi de suite. Le bénéfice à vie est calculé en estimant le risque de MCV à vie avec le modèle LIFE-CVD⁷⁶ multiplié par le HR (0,78) provenant d'une méta-analyse de l'effet de la réduction des lipides.²² Pour des estimations individualisées du bénéfice à vie, ce tableau peut être utilisé ou la version électronique de LIFE-CVD, évaluable via l'application ESC CVD risk ou <https://u-prevent.com/>.

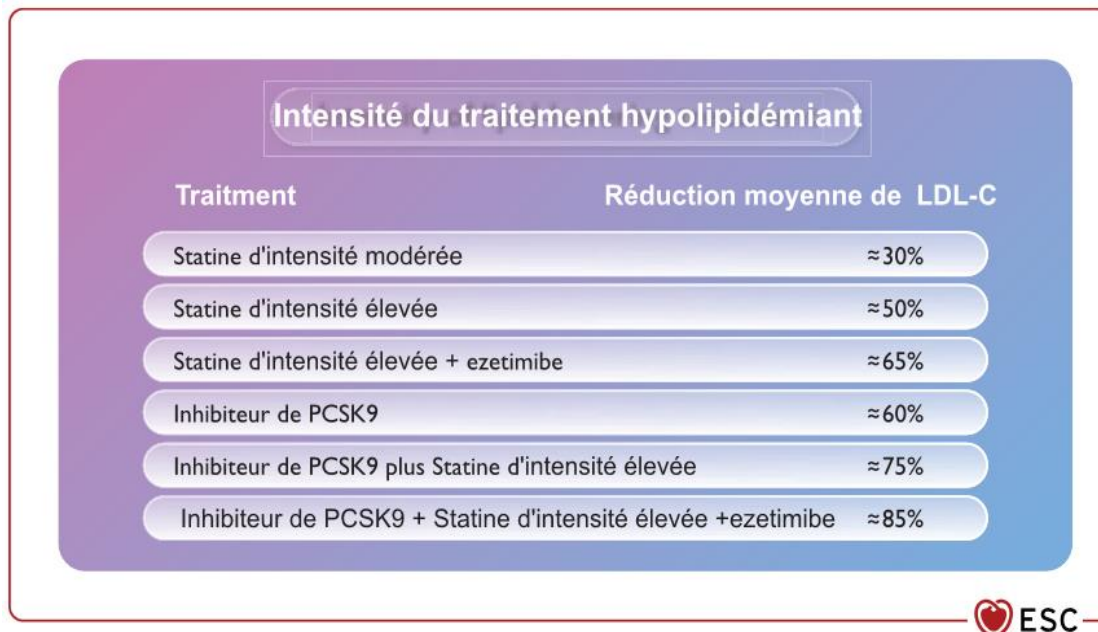


Figure 13 : Réductions attendues de LDL cholestérol suite aux thérapies combinées. LDL-C : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; PCSK9 : Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine De Type 9

Les essais sur les résultats des MCVAS ne sont pas attendus avant la fin de 2022. De plus, l'inclisiran, un nouveau petit acide ribonucléique interférent, s'est révélé capable de réduire le LDL-C de 50 à 55 % lorsqu'il est appliqué par voie sous-cutanée deux fois par an. Ces résultats ont été obtenus soit en complément d'une statine, soit sans autre traitement hypolipidémiant, et avec presque aucun effet secondaire. L'Inclisiran a été approuvé dans plusieurs pays européens. Les résultats de l'essai sur les MCVAS sont attendus pour 2023.

Les réductions attendues du taux de LDL-C en réponse au traitement sont indiquées dans la figure 13, et peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre. Il est donc recommandé de surveiller l'effet sur les taux de LDL-C, en le mesurant 4 à 6 semaines après chaque instauration ou modification d'une stratégie thérapeutique.

4.6.3.1.3 Statine

Les statines diminuent le LDL-C, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité liées aux MCVAS ainsi que la nécessité d'interventions sur les artères coronaires. Les statines diminuent également les triglycérides et peuvent réduire le risque de pancréatite. Par conséquent, elles sont le médicament de premier choix chez les patients présentant un risque accru de MCVAS.³

4.6.3.1.3.1 Effets indésirables, interactions et adhésion au traitement par les statines

L'effet indésirable le plus fréquent de la thérapie par statine est la myopathie, mais il est rare. Une méta-analyse a exclu toute contribution à une augmentation de la mortalité non-CV.⁵²²

L'augmentation de la glycémie et du taux d'HbA1c (c.-à-d. risque accru de diabète de type 2) peut survenir après le début du traitement et est dépendante de la dose, en partie liées à une légère prise de poids, mais les avantages des statines l'emportent sur les risques pour la majorité des patients.⁵²⁷

Le fait de modifier son mode de vie lorsqu'on lui prescrit une statine devrait réduire le risque de diabète. Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques peut survenir pendant le traitement par statines et sont généralement réversibles. La surveillance systématique des valeurs des enzymes hépatiques n'est pas indiquée.

Bien que 5-10% des patients recevant des statines se plaignent de myalgie, dans la plupart des cas, cette dernière n'est pas attribuable aux statines.³ Le risque de myopathie (symptômes musculaires graves) peut être minimisé en identifiant les patients vulnérables et/ou en évitant les interactions des statines avec des médicaments spécifiques.

La rhabdomyolyse est extrêmement rare. Comme les statines sont prescrites à long terme, les interactions possibles avec d'autres médicaments méritent une attention particulière et continue, car de nombreux patients recevront un traitement pharmacologique pour des affections concomitantes. En pratique, la prise en charge d'un patient présentant des myalgies mais sans augmentation majeure de la créatine kinase est basée sur des essais et des erreurs, et implique généralement le passage à une statine différente ou l'utilisation d'une dose très faible plusieurs jours par semaine, avec une augmentation progressive de la fréquence et la dose. Un algorithme de gestion peut aider à gérer ces patients.³

Recommandations pharmacologiques pour le LDL cholestérol chez les patients < 70 ans (pour les recommandations pour les personnes ≥70 ans, voir les tableaux de recommandations respectifs)

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Il est recommandé de prescrire la plus forte dose tolérée de statine pour atteindre les objectifs de LDL-C fixés pour le groupe de risque spécifique. ^{21.520.521}	I	A
Un objectif ultime ^c de LDL-C de <1,4mmol/L (55 mg/dL) et une réduction du taux de LDL-C de ≥50 % par rapport aux valeurs de départ doivent être envisagés chez les personnes apparemment en bonne santé <70 ans à risque très élevé. ^{21.22.522}	Ila	C
Un objectif ultime de LDL-C de <1,8 mmol/L (70mg/dL) et une réduction du LDL-C de ≥50% par rapport aux valeurs de départ doivent être envisagées chez les personnes <70 ans apparemment en bonne santé et à risque élevé. ^{21.22.522}	Ila	C
Chez les patients atteints d'une MCVAS établie, un traitement hypolipidémiant avec un objectif ultime de LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) et une réduction de >50% du LDL-C par rapport aux valeurs de départ est recommandé. ^{21.508.515-517.522}	I	A
Si les objectifs ne sont pas atteints avec la dose maximale tolérée d'une statine, une association avec l'ézétimibe est recommandée. ⁵¹⁵	I	B
Pour les patients en prévention primaire à risque très élevé, mais sans HF, si l'objectif du taux de LDL-C n'est pas atteint avec une dose maximale tolérée d'une statine et d'ézétimibe, un traitement d'association comprenant un inhibiteur de PCSK9 peut être envisagé.	Ilb	C
Pour les patients en prévention secondaire qui n'atteignent pas leurs objectifs avec une dose maximale tolérée d'une statine et de l'ézétimibe, une thérapie combinée incluant un inhibiteur de PCSK9 est recommandée. ^{516.517}	I	A
Pour les patients HF à risque très élevé (c'est-à-dire présentant une MCVAS ou avec un autre facteur de risque majeur) qui n'atteignent pas leurs objectifs avec la dose maximale tolérée d'une statine et d'ézétimibe, une thérapie combinée comprenant un inhibiteur de PCSK9 est recommandée.	I	C
Si un régime à base de statines n'est pas toléré, quelle que soit la dose (même après une nouvelle tentative), l'ézétimibe doit être envisagé. ^{515.523-525}	Ila	B

Si un régime à base de statines n'est pas toléré, quelle que soit la dose (même après une nouvelle tentative), un inhibiteur de PCSK9 ajouté à l'ézétimibe peut être envisagé.^{523.524.526}

Si l'objectif n'est pas atteint, une association de statines avec un séquestrant d'acide biliaire peut être envisagée.

Le traitement par statine n'est pas recommandé chez les patientes en préménopause qui envisagent une grossesse ou qui n'utilisent pas de méthode de contraception adéquate.

HF : Hypercholestérolémie Familiale ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **PCSK9** : Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine De Type 9

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

^cUne approche par étapes des objectifs de LDL-C est recommandée ; voir la rubrique 3.2.3.1 et les figures 6 et 7.

4.6.3.1.4 Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe)

L'association d'une statine et de l'ézétimibe apporte un bénéfice qui est conforme aux méta-analyses montrant que la réduction du LDL-C présente des avantages indépendamment de l'approche utilisée.^{3.21} L'effet bénéfique de l'ézétimibe est également soutenu par des études génétiques.⁵²⁸ Ensemble, ces données soutiennent la position selon laquelle l'ézétimibe devrait être considéré comme un traitement de deuxième intention, soit en complément des statines lorsque l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, soit lorsqu'une statine ne peut être prescrite.

4.6.3.1.5 Inhibiteurs de la pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9

Les inhibiteurs de la PCSK9 (anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9) diminuent le LDL-C jusqu'à 60 %, soit en monothérapie, soit en complément de la dose maximale tolérée de statine et/ou d'autres traitements hypolipidémiants, tels que l'ézétimibe. Leur efficacité semble être largement indépendante du traitement de fond. En association avec des statines de haute intensité ou à dose maximale tolérée, l'alirocumab et l'evolocumab ont réduit le LDL-C de 46 à 73 % de plus que le placebo, et de 30 % de plus que l'ézétimibe.^{516.517} Parmi les patients chez qui les statines ne peuvent être prescrites, l'inhibition des PCSK9 réduit les taux de LDL-C lorsqu'elle est administrée en association avec l'ézétimibe.⁵²⁹ L'alirocumab et l'evolocumab réduisent tous deux efficacement les taux de LDL-C chez les patients présentant un risque élevé ou très élevé de MCV, y compris ceux atteints de diabète, avec une réduction importante des événements futurs liés aux MCVAS.^{516.517}

Les inhibiteurs de PCSK9 réduisent également les triglycérides, augmentent le taux de HDL-C et d'apolipoprotéine A-I, et abaissent le taux de lipoprotéine(a), bien que les contributions relatives de ces modifications lipidiques restent inconnues. Les inhibiteurs de PCSK9 sont coûteux, et leur rapport coût-efficacité, leur sécurité à long terme et leur effet sur la prévention primaire sont encore inconnus.

Nous recommandons de considérer le rapport coût-efficacité dans un contexte loco-régional avant de mettre en œuvre des recommandations qui impliquent leur utilisation. Les recommandations concernant l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 sont décrites dans les Recommandations pour la réduction pharmacologique du LDL-C. L'Inclisiran est un inhibiteur de la synthèse hépatique de la PCSK9 à action prolongée qui abaisse aussi considérablement le taux de LDL-C.⁵³⁰ Son effet sur les résultats cliniques reste à établir.

4.6.3.2 Stratégies de contrôle des triglycérides plasmatiques

Bien que le risque de MCV soit accru lorsque les triglycérides à jeun sont $>1,7\text{mmol/L}$ (150 mg/dL),⁵³¹ l'utilisation de médicaments pour abaisser le taux de triglycérides ne doit être envisagée que chez les patients à haut risque, lorsque le taux de triglycérides est $>2,3\text{mmol/L}$ (200 mg/dL) et que les triglycérides ne peuvent être abaissés par des mesures liées au mode de vie. Les interventions pharmacologiques disponibles comprennent les statines, les fibrates, les inhibiteurs de PCSK9 et les AGPI n-3 (en particulier l'icosapent éthyl à des doses de 2-4 g/jour ; voir rubrique 4.3.2.4.4). Les recommandations pour le traitement de l'hypertriglycéridémie sont présentées dans les Recommandations ci-dessous.

4.6.3.2.1 Fibrates

Les fibrates sont utilisés principalement pour réduire le taux de triglycérides et, à l'occasion, pour augmenter le taux de HDL-C. Les données probantes à l'appui de l'utilisation de ces médicaments pour réduire les événements cardiovasculaires sont limitées et, étant donné les preuves solides en faveur des statines, l'utilisation systématique de ces médicaments dans la prévention des MCV n'est pas recommandé.³

Pour prévenir la pancréatite, il est important que le taux des triglycérides soit $>10\text{mmol/L}$ (900 mg/dL), il doit être réduit non seulement par des médicaments, mais aussi par la restriction de l'alcool, le traitement du DS, l'arrêt de l'œstrogénothérapie, etc. Chez les patients présentant une hypertriglycéridémie primaire sévère, le recours à un spécialiste doit être envisagé. Une approche fondée sur des données probantes de l'utilisation des nutraceutiques hypolipidémisants pourrait améliorer la qualité du traitement, y compris

l'adhésion au traitement, et la réalisation de l'objectif du taux de LDL-C dans la pratique clinique. Cependant, il faut clairement souligner qu'il n'y a toujours pas d'études de résultats prouvant que les nutraceutiques peuvent prévenir la morbidité ou la mortalité liée aux MCV.⁵³²

4.6.4 Les groupes importants Recommandations pour le traitement médicamenteux chez les patients atteints de l'hypertriglycéridémie

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Le traitement par statine est recommandé comme premier médicament de choix pour réduire le risque de MCV chez les personnes à risque élevé présentant une hypertriglycéridémie [triglycérides $>2,3\text{mmol/L}$ (200 mg/dL)]. ⁵³³	I	A
Chez les patients prenant des statines qui ont atteint l'objectif de LDL-C avec des triglycérides $> 2,3\text{mmol/L}$ (200 mg/dL), le fénofibrate ou le bésafibrate peut être envisagé. ⁵³⁴⁻⁵³⁶	IIb	B
Chez les patients à haut risque (ou plus) présentant des triglycérides $>1,5\text{mmol/L}$ (135 mg/dL) malgré un traitement par statine et des mesures de mode de vie, les AGPI n-3 (icosapent éthyle 2x2 g/jour) peuvent être envisagés en combinaison avec une statine. ⁸⁴	IIb	B

LDL-C : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ;

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

4.6.4.1 Femmes

Les réductions proportionnelles par mmol/L de réduction du LDL-C en ce qui concerne les événements vasculaires majeurs, les événements coronariens majeurs, la revascularisation coronarienne et les accidents vasculaires cérébraux sont similaires chez les femmes et les hommes. De plus, les effets relatifs des médicaments non statiques qui abaissent le LDL-C (ézétimibe et inhibiteurs de PCSK9, en plus du traitement par statine de haute intensité) sont également similaires chez les femmes et les hommes.³

4.6.4.2 Patients plus âgés (≥ 70 ans)

Par rapport aux guidelines 2019 de l'ESC/EAS sur la dyslipidémie,³ nous proposons un seuil unique pour identifier les "personnes âgées" comme étant celles âgées de ≥ 70 ans, au lieu de 75 ans, pour des raisons de cohérence avec d'autres parties des guidelines actuelles. Par conséquent, la classe et le niveau de preuve ont été modifiés dans certains groupes d'âge, en particulier la catégorie des patients âgés de 70 à 75 ans. Bien qu'un seul seuil d'âge soit maintenant utilisé, il est important de souligner que tous ces seuils d'âge

sont relativement arbitraires, et que l'âge biologique influence ce seuil dans la pratique clinique. Par exemple, une personne âgée de 75 ans en très bonne forme physique peut bénéficier d'un traitement normalement réservé aux personnes âgées de moins de 70 ans et, à l'inverse, une personne très fragile de 65 ans devrait parfois être considérée comme "plus âgée". Les recommandations générales concernant le traitement hypolipidémiant chez les patients âgés sont résumées ci-dessous.

Des données récentes ont renforcé le rôle du LDL-C comme facteur de risque de MCVAS chez les patients âgés.⁵³⁷ Les résultats d'essais indiquent que les statines et d'autres hypolipidémiants réduisent de manière significative les événements vasculaires majeurs, quel que soit l'âge.^{538.539}

Cependant, il y a moins de preuves directes des avantages des statines chez les personnes qui ne présentent pas de signes de MCVAS. Sous 70 ans, les statines sont recommandées pour la prévention primaire, selon le niveau de risque. Au-delà de cet âge, l'initiation d'un traitement par statine pour la prévention primaire peut être envisagée en cas de risque (très) élevé, mais nous recommandons explicitement de prendre en compte d'autres arguments, tels que les modificateurs de risque, la fragilité, le bénéfice estimé sur la durée de vie, les comorbidités et les préférences du patient (voir la rubrique 3.2.3.3 et figure 12).

En cas d'insuffisance de la fonction rénale ou de risque d'interactions médicamenteuses, la dose de statine doit être augmentée avec précaution. En termes d'objectifs de LDL-C, les preuves sont insuffisantes pour soutenir des objectifs de prévention primaire chez les patients âgés. Bien que l'objectif conventionnel de LDL-C conventionnel de <2,6mmol/L (100 mg/dL) peut sembler raisonnable, les résultats

Recommandations pour le traitement des dyslipidémies chez les patients âgés (≥70 ans)

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Le traitement par statines est recommandé pour les personnes âgées atteintes de MCVAS de la même façon que pour les patients plus jeunes. ^{538.539}	I	A
L'initiation d'un traitement par statine pour la prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 70 ans peut être envisagée, si elles présentent un risque élevé ou supérieur. ^{538.539}	IIb	B
Il est recommandé de commencer la statine à une faible dose en cas d'insuffisance rénale importante et/ou un risque d'interactions médicamenteuses.	I	C

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

Adapté à partir de³

des essais de prévention primaire en cours chez les patients plus âgés doivent être attendus [l'essai STAREE (Traitement Aux Statines Pour Réduire Les Événements Chez Les Personnes Agées) essais cliniques, gov enregistrement : NCT02099123]. La fragilité, la poly médication et les symptômes musculaires restent des facteurs pertinents à prendre en compte chez les patients âgés.

4.6.4.3 Diabète sucré

Recommandations pour le traitement des dyslipidémies dans le diabète sucré

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Chez les patients atteints de diabète de type 2 à risque très élevé (par ex. avec MCVAS établie et/ou LOC ^c sévère), un traitement hypolipidémiant intensif, visant en dernier ressort ^d à une réduction de >50% du LDL-C et à un LDL-C de <1,4mmol/L (55 mg/dL) est recommandé. ^{21.22.522.540.541}	I	A
Chez les patients atteints de diabète de type 2 >40 ans à risque élevé, un traitement hypolipidémiant avec un objectif ultime de réduction du LDL-C de >50 % et un LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL) est recommandé. ^{540.541}	I	A
Le traitement par statine peut être envisagé chez les personnes âgées de ≤40 ans, atteintes de diabète de type 1 ou 2 avec des signes de LOC et/ou un taux de LDL-C >2,6mmol/L (100 mg/dL), tant qu'une grossesse n'est pas planifiée.	IIb	C
Si l'objectif de LDL-C n'est pas atteint, l'association statine/ézétimibe doit être envisagée. ^{515.542}	IIa	B

MCVAS : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **LOC** : Lésions des Organes Cibles.

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

^cLOC sévère dans ce contexte spécifique comprend un DFGe <45mL/min/1,73 m² ; DFGe 46-79mL/min/1,73 m² plus microalbuminurie ; protéinurie ; présence d'une maladie microvasculaire dans au moins trois sites différents (par ex. albuminurie plus rétinopathie plus neuropathie). Voir le tableau 4 pour plus de détails.

^dUne approche progressive des objectifs de LDL-C est recommandée ; voir la rubrique 3.2.3.1 et la figure 8.

Adapté de ³

La réduction du taux de LDL-C chez les patients atteints de diabète est systématiquement associée à une diminution du risque de MCV. Comme pour la prévention chez les personnes apparemment en bonne santé, nous proposons une approche progressive du contrôle des lipides, en fonction du risque, du bénéfice estimé sur la durée de vie, des comorbidités et des préférences du patient (figure 8).

Les inhibiteurs de PCSK9 peuvent également être utilisés chez les patients atteints de diabète qui n'atteignent pas leurs objectifs de LDL-C avec les statines et/ou l'ézétimibe.

4.6.4.4 Insuffisance rénale chronique

Les patients atteints d'IRC présentent un risque élevé ou très élevé de MCVAS, ainsi qu'une dyslipidémie caractéristique (triglycérides élevés, LDL-C normal et taux faible de HDL-C).

Le traitement par statine ou le traitement par statine en association avec ézétimibe (qui permet des réductions plus importantes du LDL-C sans augmenter la dose de statine) a un effet bénéfique sur les résultats de la MCVAS dans l'IRC.⁵⁴³ Toutefois, pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, nous recommandons de ne pas initier un traitement hypolipidémique (voir les recommandations ci-dessous). Si les patients atteints d'IRC qui suivent déjà un traitement hypolipidémiant arrivent au stade de l'insuffisance rénale terminale, ce traitement peut être maintenu.

Recommandations pour l'équilibre lipidique chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère à modérée (Initiative sur la qualité des résultats des maladies rénales stades 3 à 5)

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
L'utilisation de statines ou de l'association statine/ézétimibe est recommandée chez les patients non dialysés, stade 3-5 de l'IRC. ^{525,544,545}	I	A
Chez les patients qui prennent déjà des statines, de l'ézétimibe ou une association statine/ézétimibe au moment de l'initiation de la dialyse, la poursuite de ces médicaments doit être envisagée, en particulier chez les patients atteints de MCVAS.	IIa	C
Chez les patients souffrant d'IRC sous dialyse et qui ne présentent pas de MCVAS, l'instauration d'un traitement par statine n'est pas recommandée. ^{546,547}	III	A

IRC : Insuffisance Rénale Chronique ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse.

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve

Adapté à partir de³

4.6.4.5 Hypercholestérolémie familiale

Les patients susceptibles de présenter des dyslipidémies génétiques, telles que la HF hétérozygote, peuvent être identifiés par des anomalies lipidiques extrêmes et/ou des antécédents familiaux (tableau 11). Un LDL-C >4,9mmol/L (190 mg/dL) chez des patients naïfs de tout traitement nécessite une évaluation attentive pour une éventuelle HF.

Tableau 11 : Critères du Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) pour le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale

Critères (ne choisir qu'un seul score par groupe, le plus élevé applicable ; le diagnostic est basé sur le nombre total de points obtenus)	Points
1) Les antécédents familiaux	
Parent du premier degré présentant une maladie coronarienne ou vasculaire prématurée connue (hommes âgés de <55 ans ; femmes <60 ans), ou parent du premier degré avec un taux de LDL-C supérieur au 95ème percentile	1
Parent au premier degré atteint de xanthome tendineux et/ou d'arcus cornealis, ou enfants âgés de moins de 18 ans avec un LDL-C supérieur au 95ème percentile	2
2) Antécédents cliniques	
Patient atteint d'une maladie coronarienne prématurée (hommes âgés de < 55 ans, femmes âgées de < 60 ans)	2
Patient atteint d'une maladie cérébrale ou vasculaire périphérique prématurée (hommes âgés de <55 ans ; femmes <60 ans)	1
3) Examen physique	
Xanthome tendineux	6
Arcus cornealis avant l'âge de 45ans	4
4) Taux de LDL-C (sans traitement)	
LDL-C >8.5mmol/L (326 mg/dL)	8
LDL-C 6.5-8.4mmol/L (251_325 mg/dL)	5
DL-C 5.0-6.4mmol/L (191_250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0-4.9mmol/L (155_190 mg/dL)	1
5) Analyse de l'ADN	
Mutation fonctionnelle dans les gènes du LDLR, de l'apolipoprotéine B ou du gène PCSK9	8
Un diagnostic de HF "certain" correspond à >8 points.	
Un diagnostic de HF "probable" correspond à 6-8 points.	
Un diagnostic de HF "possible" correspond à 3-5 points.	

ADN : Acide DésoxyriboNucléique ;

HF : Hypercholestérolémie Familiale ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **LDLR** : Récepteur Des Lipoprotéines De Basse Densité ; **PCSK9** : Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine De Type 9.

Cependant, en présence d'une MCVAS prématurée ou d'antécédents familiaux, la possibilité d'une HF doit être envisagée à des niveaux de LDL-C inférieurs. Outre les tests génétiques (pas toujours abordable), l'utilisation des critères du Réseau clinique néerlandais sur les lipides (Dutch Clinical Lipid Network) -(tableau 11) est recommandée pour identifier une éventuelle HF.

L'HF homozygote est rare et doit toujours être pris en charge par des experts en lipides. Les guidelines de traitement pour les personnes atteintes d'HF se trouvent dans le guide 2019 de l'ESC/EAS sur la dyslipidémie.³

4.7 Tension artérielle

L'hypertension artérielle est l'une des plus importantes causes évitables de morbidité et de mortalité prématurées. Elle touche plus de 150 millions de personnes à travers l'Europe, plus d'un milliard dans le monde, avec une prévalence de 30 à 45 % chez les adultes, augmentant avec l'âge pour atteindre plus de 60 % chez les personnes âgées de plus de 60 ans, et est responsable de 10 millions de décès par an dans le monde.⁵⁷⁷ Malgré les nombreuses preuves de l'efficacité des traitements hypotenseurs pour réduire le risque de MCV et la mortalité, la détection, le traitement et le contrôle de la PA en Europe et dans le monde restent sous-optimal.⁵⁷⁸

Cette rubrique couvre les recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle à appliquer dans les soins primaires et secondaires de routine.

Des informations plus détaillées et des conseils pour les cas complexes/les soins tertiaires sont disponibles dans les guidelines 2018 de l'ESC et de la Société européenne d'hypertension (ESH) sur la prise en charge de l'hypertension artérielle.⁴

4.7.1 Définition et classification de l'hypertension

La pression artérielle est classée selon la pression artérielle mesurée en position assise au cabinet (tableau 12), avec des valeurs approximativement correspondantes selon la MAPA ou la moyenne de la PA à domicile dans le tableau 13.

4.7.2 Mesure de la pression artérielle

4.7.2.1 Mesure de la pression artérielle au cabinet

La pression artérielle au cabinet doit être mesurée dans des conditions standardisées en utilisant des dispositifs auscultatoires ou (semi-)automatiques validés, comme décrit dans le tableau 14.

4.7.2.2 Mesure automatisée de la pression artérielle au cabinet sans surveillance

La répétition des mesures automatisées de la pression artérielle dans le cabinet peut améliorer la reproductibilité de la mesure de la pression artérielle. Si le patient est assis seul et sans surveillance, la mesure automatisée de la pression artérielle en cabinet sans surveillance peut réduire ou éliminer l'effet "blouse blanche", et les mesures automatisées de la pression artérielle en cabinet sans surveillance sont généralement plus basses que les mesures conventionnelles de la pression artérielle en cabinet, et plus proches des valeurs de la pression artérielle ambulatoire de jour ou à domicile.

Il existe peu d'informations sur la valeur pronostique des mesures automatisées de la pression artérielle en cabinet sans surveillance.⁴

4.7.2.3 Mesure ambulatoire de la pression artérielle

La MAPA est la moyenne des mesures automatisées répétées de la pression artérielle pendant la journée, la nuit et sur 24 heures. La MAPA est un meilleur prédicteur des lésions organiques liées à l'hypertension (HMOD) que les résultats cliniques de la pression artérielle au cabinet, et permet d'identifier l'hypertension de la "blouse blanche" et l'hypertension masquée (voir ci-dessous). Les seuils diagnostiques de l'hypertension sont plus bas avec la MAPA qu'avec la PA mesurée en cabinet (tableau 12).⁴

Tableau 12 : Catégories pour la pression artérielle mesurée conventionnellement en position assise au cabinet^a

Catégorie	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Optimal	<120	Et	<80
Normal	120-129	Et/ou	80-84
Normal-élevée	130-139	Et/ou	85-89
HTA grade 1	140-159	Et/ou	90-99
HTA grade 2	160-179	Et/ou	100-109
HTA grade 3	≥180	Et/ou	≥110
Hypertension systolique isolée ^b	≥140	Et	<90

HTA : Hypertension Artérielle ; **PAD** : Pression Artérielle Diastolique ; **PAS** : Pression Artérielle Systolique.

^aLa catégorie de PA est définie en fonction de la PA mesurée en position assise au cabinet médical et du niveau de PA le plus élevé, qu'il soit systolique ou diastolique.

^bL'hypertension systolique isolée est classée 1, 2 ou 3 en fonction des valeurs de la PAS dans les fourchettes indiquées.

Tableau 13 : Définitions de l'hypertension selon la prise de la pression artérielle au cabinet, en ambulatoire et à domicile

Catégorie	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA au cabinet ^a	≥140	Et/ou	≥90
PA ambulatoire			
Moyenne de jour (éveillée)	≥135	Et/ou	≥85
Moyenne nocturne (endormi)	≥120	Et/ou	≥70
Moyenne de 24h	≥130	Et/ou	≥80
PA à domicile	≥135	Et/ou	≥85

PA : Pression Artérielle ; **PAD** : Pression Artérielle Diastolique ; **PAS** : Pression Artérielle Systolique.

^aSe réfère à la PA de cabinet conventionnelle plutôt qu'à la PA de cabinet non surveillée.

Sommaire des recommandations de la gestion clinique de l'hypertension artérielle

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Classification de la PA		
Il est recommandé de classer la PA comme optimale, normale, élevée-normale ou de grades 1 à 3, en fonction de la PA mesurée en cabinet.	I	C
Diagnostic de l'HTA		
Il est recommandé de fonder le diagnostic de l'HTA sur :	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Des mesures répétées de la PA en cabinet, sur plus d'une visite, sauf lorsque l'hypertension est sévère (par exemple, grade 3 et surtout chez les patients à haut risque). Ou		
<ul style="list-style-type: none"> Mesure de la PA en dehors du cabinet médical par MAPA et/ou mesure de la PA à domicile lorsque cela est possible. 	I	C
Evaluation des HMOD		
Pour évaluer la présence de l'HMOD, la mesure de la créatinine sérique, du DFGe, des électrolytes, et de RAC est recommandée pour tous les patients. Un ECG 12 dérivations est recommandé pour tous les patients, et une échocardiographie est recommandée pour ceux qui présentent des anomalies à l'ECG ou des signes/symptômes de dysfonctionnement du VG. La fundoscopie ou l'imagerie rétinienne est recommandée pour les patients souffrant d'hypertension de grade 2 ou 3 et tous les patients hypertendus atteints de DS. ⁵⁴⁸⁻⁵⁵¹	I	B
Seuils pour l'initiation du traitement médicamenteux de l'HTA		
Pour une HTA de grade 1, l'initiation du traitement sur la base du risque absolu de MCV, du bénéfice estimé sur la durée de vie et de la présence de l'HMOD est recommandée. ⁵⁵²⁻⁵⁵³	I	C
Pour les patients présentant une HTA de grade 2 ou plus, un traitement médicamenteux est recommandé. ^{4,552}	I	A
Objectifs du traitement de l'HTA en cabinet		
Il est recommandé que le premier objectif du traitement soit d'abaisser la PA à <140/90mmHg chez tous les patients, et que les objectifs ultérieurs de PA soient adaptés à l'âge et aux comorbidités spécifiques. ^{552,554}	I	A
Chez les patients traités âgés de 18 à 69 ans, il est recommandé que la PAS soit ultimement abaissée jusqu'à une fourchette cible de 120 - 130mmHg chez la plupart des patients. ^{552,554-556}	I	A
Chez les patients traités âgés de ≥70 ans, il est recommandé que la PAS soit généralement ciblée à <140 et jusqu'à 130mmHg si elle est tolérée. ^{552,554,557}	I	A

Chez tous les patients traités, il est recommandé d'abaisser la PAD à <80mmHg.^{555,558,559}

I	A
---	---

Traitement de l'HTA: interventions sur le mode de vie

Les interventions sur le mode de vie sont recommandées pour les personnes ayant une PA normale ou plus élevée.^c

I	A
---	---

Traitement de l'HTA: traitement médicamenteux

Il est recommandé d'initier un traitement antihypertenseur avec une association de deux médicaments chez la plupart des patients, de préférence en un seul comprimé. Les exceptions sont les patients âgés fragiles et ceux qui présentent une HTA de grade 1 à faible risque (en particulier si la PAS < 150mmHg).⁵⁶⁰⁻⁵⁶⁵

I	B
---	---

Il est recommandé que les combinaisons préférées comprennent un inhibiteur du SRAA (c'est-à-dire un IEC ou un ARA) avec un inhibiteur calcique ou un diurétique, mais d'autres combinaisons des cinq classes principales peuvent être utilisées (IEC, ARA, bêta-bloquant, inhibiteur calcique, diurétiques thiazidiques / « thiazide-like »).⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁹

I	A
---	---

Si la PA reste non contrôlée avec une association de deux médicaments, il est recommandé de passer à une association de trois médicaments, généralement un inhibiteur du SRAA avec un inhibiteur calcique et un diurétique, de préférence en un seul comprimé.^{563,570,571}

I	A
---	---

Il est recommandé, si la PA n'est pas contrôlée par une association de trois médicaments, que le traitement soit augmenté par l'ajout de la spironolactone, ou si elle n'est pas tolérée, d'autres diurétiques tels que l'amiloride ou des doses plus élevées d'autres diurétiques, un alpha-bloquant ou bêta-bloquant, ou de clonidine.^{555,572-574}

I	B
---	---

L'association de deux inhibiteurs du SRAA n'est pas recommandée.^{575,576}

III	A
-----	---

Gestion du risque de MCV chez les patients hypertendus

Le traitement par statine est recommandé pour de nombreux patients hypertendus.

Rubrique 4.6

Le traitement antiplaquettaire est indiqué pour la prévention secondaire chez les patients hypertendus.

Rubrique 4.9

ARA : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine 2 ; **DFGe** : Débit De Filtration Glomérulaire Estimé ; **DS** : Diabète Sucré ; **HMOD** : Dommages aux Organes médiés par l'Hypertension artérielle ; **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; **MAPA** : Mesure Ambulatoire De La Pression Artérielle ; **PAD** : Pression Artérielle Diastolique ; **PAS** : Pression Artérielle Systolique ; **RAC** : Rapport albumine/créatinine ; **SRAA** : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone ; **VG** : Ventricule Gauche

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

^cVoir [rubrique 4.3](#) pour plus de détails.

4.7.2.4 Mesure de la pression artérielle à domicile

La pression artérielle à domicile est la moyenne de toutes les mesures de pression artérielle effectuées avec un semi-automatique validé, pendant au moins 3 jours consécutifs (idéalement 6 à 7 jours), avec des lectures le matin et le soir, prises en position assise dans une pièce calme après 5 minutes de repos. Les seuils de surveillance de la pression artérielle à domicile pour le diagnostic de l'hypertension sont plus bas que ceux de la PA au cabinet (tableau 12).

L'autosurveillance par le patient peut avoir un effet bénéfique sur l'adhésion au traitement et le contrôle de la PA.⁴ Les indications cliniques pour la surveillance ambulatoire ou à domicile sont présentées dans le tableau 15.

Tableau 14 : Facteurs à prendre en considération pour la mesure de la pression artérielle

Les patients doivent être assis confortablement dans un environnement calme pendant 5 min. avant la mesure de la PA.

Trois mesures de PA doivent être enregistrées, à 12 minutes d'intervalle, et des mesures supplémentaires doivent être effectuées si les deux premières mesures diffèrent de >10mmHg. La PA est enregistrée comme la moyenne des deux dernières mesures de PA.

Des mesures supplémentaires peuvent être nécessaires chez les patients présentant des valeurs de PA instables en raison d'arythmies, comme chez les patients souffrant de FA, chez qui les méthodes d'auscultation manuelles doivent être utilisées car la plupart des dispositifs automatisés n'ont pas été validés pour la mesure de la PA dans la FA.

Utilisez un brassard standard (12-13 cm de large et 35 cm de long) pour la plupart des patients, mais utilisez des brassards plus grands et plus petits pour les bras plus grands (circonférence du bras >32 cm) et plus petits (circonférence du bras <26 cm), respectivement.

Le brassard doit être placé au niveau du cœur, avec le dos et le bras soutenus, afin d'éviter toute contraction musculaire et les augmentations de la PA liées à l'exercice isométrique.

Lors de l'utilisation de méthodes auscultatoires, utiliser les sons de Korotkoff de phase I et V (réduction/ disparition soudaine) pour identifier la PAS et la PAD respectivement.

Mesurer la PA dans les deux bras lors de la première visite pour détecter d'éventuelles différences entre les bras. Utiliser le bras présentant la valeur la plus élevée comme référence.

Mesurer la PA 1 min et 3 min après s'être levé de la position assise chez tous les patients lors de la première mesure afin d'exclure une hypotension orthostatique. Les mesures de la PA en position couchée et debout doivent également être envisagées lors des visites ultérieures chez les personnes âgées, les personnes souffrant de diabète et d'autres pathologies dans lesquelles l'hypotension orthostatique est fréquente.

L'hypotension orthostatique initiale peut survenir <1 min après la position debout et peut être difficile à détecter avec les techniques de mesure conventionnelles.

Enregistrez la fréquence cardiaque et utilisez la palpation du pouls pour exclure l'arythmie.

FA : Fibrillation Atriale ; **PAS** : Pression Artérielle Systolique ; **PAD** : Pression Artérielle Diastolique

4.7.3 Dépistage et diagnostic de l'hypertension artérielle

Idéalement, tous les adultes devraient faire l'objet d'un dépistage de l'HTA,^{578.579} mais la plupart des pays ne disposent pas des ressources et des infrastructures nécessaires.

Officiellement, les présentes guidelines recommandent un dépistage opportuniste au moins chez les personnes sensibles, comme celles qui sont en surpoids ou qui ont des antécédents familiaux d'hypertension (voir la rubrique 3.1).

Lorsqu'une hypertension est suspectée, le diagnostic d'hypertension doit être confirmé, soit par des mesures répétées de la pression artérielle au cabinet sur un certain nombre de visites, soit par une MAPA ou une mesure de PA à domicile sur 24 heures (figure 14).

Tableau 15 : Indications pour la mesure de la pression artérielle à domicile ou la mesure ambulatoire de la pression artérielle

Conditions dans lesquelles l'HTA de la blouse blanche est plus fréquente, par exemple :

- HTA de grade 1 lors de la mesure de la PA en cabinet
- Élévation marquée de la PA au cabinet médical sans HMOD

Conditions dans lesquelles l'HTA masquée est plus fréquente, par exemple :

- PA normale-élevée en cabinet
- PA normale au cabinet médical chez les personnes atteintes d'HMOD ou présentant un risque CV total élevé

Hypotension posturale et post-prandiale chez les patients non traités et traités

Évaluation de l'HTA résistante

Évaluation du contrôle de la PA, en particulier chez les patients traités à haut risque

Réponse exagérée de la PA à l'effort

Lorsqu'il y a une variabilité considérable de la PA mesurée au cabinet

Évaluation des symptômes correspondant à une hypotension pendant le traitement

Indications spécifiques pour la MAPA plutôt que la mesure de la PA à domicile :

- Évaluation des valeurs de PA nocturnes et de l'état de chute (par ex. suspicion d'HTA nocturne, comme dans l'apnée du sommeil, l'IRC, le DS, HTA endocrinienne, ou dysfonctionnement autonome)

CV : Cardiovasculaire ; **DS** : Diabète Sucré ; **HMOD** :

Dommages aux Organes médiés par l'Hypertension artérielle ; **HTA** : Hypertension Artérielle ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **MAPA** : Mesure Ambulatoire De La Pression Artérielle.

4.7.3.1 Hypertension artérielle de blouse blanche et hypertension artérielle masquée

L'hypertension artérielle de blouse blanche se réfère à une pression artérielle qui est élevée au cabinet mais qui est normale lorsqu'elle est mesurée par MAPA ou à domicile. Elle se produit chez 30 à 40 % des

patients. Le risque associé à l'HTA de blouse blanche est inférieur à celui d'une HTA soutenue, mais peut être supérieur à celui d'une normo tension. Les personnes souffrant d'HTA de blouse blanche doivent recevoir des conseils sur le mode de vie pour réduire leur risque CV et se voir proposer une mesure de la TA au moins tous les deux ans par MAPA ou par mesure à domicile en raison des taux élevés de transition vers une HTA soutenue. Un traitement médicamenteux de routine pour l'HTA de blouse blanche n'est pas indiqué.

L'HTA masquée concerne les patients dont la tension est normale au cabinet mais élevée à la MAPA ou à domicile. Ces patients présentent souvent une HMOD et ont un niveau de risque CV au moins équivalent à celui d'une HTA soutenue. Elle est plus fréquente chez les jeunes et chez ceux qui ont une TA normale-élevée au cabinet. Dans l'HTA masquée, des changements de style de vie et un traitement médicamenteux doit être envisagé pour contrôler la PA en dehors du cabinet, avec une surveillance périodique de la tension, généralement par mesure à domicile.

4.7.4 Évaluation clinique et stratification du risque chez les patients hypertendus

Le tableau 16 présente le bilan de routine des patients hypertendus.

Outre l'examen clinique, il vise à :

- Évaluer les facteurs de risque de MCVAS (voir rubrique 3.2) ou la présence d'insuffisance cardiaque, vasculaire ou rénale.
- Détecter des signes de HMOD, par exemple hypertrophie du VG, maladie rénale, ou rétinopathie.
- Considérer les causes secondaires potentielles de l'hypertension artérielle, par exemple les maladies rénovasculaires, l'hyperaldostéronisme ou le phéochromocytome (voir tableau 17). De plus, évaluer soigneusement la toxicomanie (ex. cocaïne), les médicaments qui peuvent augmenter la PA (par exemple, la cyclosporine, les sympathicomimétiques), la réglisse, etc. Plus de détails sur le bilan des suspicions d'hypertension secondaire est fournie ailleurs.⁴

L'échocardiographie est recommandée chez les patients présentant des anomalies de l'ECG, et doit être envisagée lorsque le résultat influence la prise de décision clinique. La fundoscopie est recommandée en grade 2 ou 3 d'hypertension et chez tous les patients atteints de DS. La mesure systématique d'autres biomarqueurs et l'utilisation de l'imagerie vasculaire ne sont pas recommandées.⁵⁴⁸⁻⁵⁵¹

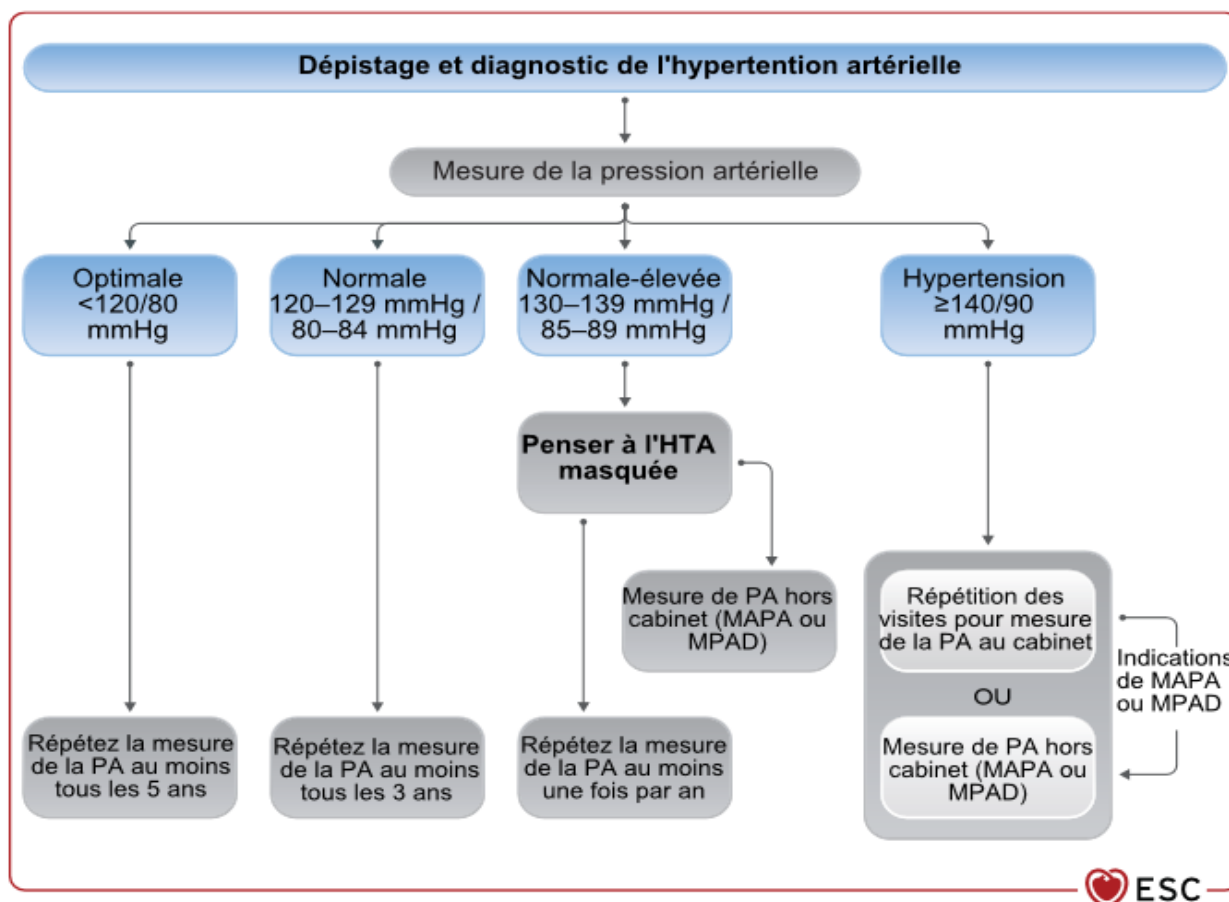


Figure 14 : Dépistage et diagnostic de l'hypertension artérielle.

HTA : Hypertension Artérielle ; MAPA : Mesure Ambulatoire De La Pression Artérielle ; MPAD : Mesure de la Pression Artérielle à Domicile.

Tableau 16 : Tests de routine pour les patients hypertendus

Tests de routine
Hémoglobine et/ou hémocrite
Glycémie à jeun et/ou HbA1c
Bilan lipidique : cholestérol total, LDL-C, HDL-C, triglycérides
Natrémie et kaliémie
Acide urique sanguin
Créatininémie et DFGe
Bilans de fonction hépatique
Analyse d'urine : microscopique ; protéines urinaires par bandelette ou, idéalement, par RAC
ECG 12 dérivations
DFGe : Débit De Filtration Glomérulaire Estimé ; ECG : Electrocardiogramme ; Hba1c : Hémoglobine Glyquée ; HDL-C : Cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; LDL-C : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; RAC : Rapport albumine/créatinine

4.7.5 Traitement de l'hypertension

Le traitement de l'hypertension implique des interventions sur le mode de vie pour tous les patients et le traitement médicamenteux pour la plupart des patients.

4.7.5.1 Interventions liées au mode de vie pour abaisser la pression artérielle et/ou réduire le risque cardiovasculaire

Les interventions sur le mode de vie sont indiquées pour tous les patients présentant une PA normale-élevée ou une HTA parce qu'ils peuvent retarder la nécessité d'un traitement médicamenteux ou compléter l'effet abaissant la PA du traitement médicamenteux. De plus, la plupart des interventions sur le mode de vie ont des avantages pour la santé au-delà de leur effet sur la PA. Le mode de vie est discuté en détails à la [rubrique 4.3](#).

4.7.5.2 Initiation de traitement médicamenteux

Les décisions en matière de traitement médicamenteux dans la prévention des MCV sont principalement fondées sur le risque absolu de MCV, les modificateurs de risque, les comorbidités, le bénéfice estimé de traitement, la fragilité et les préférences des patients. La même chose est vraie pour l'HTA. Le traitement médicamenteux de l'HTA de grade 1 (PAS 140 - 159mmHg) présente des preuves de niveau A pour réduire le risque de MCV. Chez les patients plus jeunes, cependant, le risque absolu de MCV sur 10 ans est souvent faible et le bénéfice à vie du traitement doit être pris en compte et communiqué avant d'instituer un traitement (figure 6 et [rubrique 3.2.3.6](#)). Dans un bon nombre de ces cas, le bénéfice absolu à vie pour une réduction de 10mmHg

Tableau 17 : Caractéristiques des patients qui doivent suspecter une HTA secondaire

Caractéristiques
Patients plus jeunes (<40 ans) souffrant d'une HTA de grade 2 ou ayant commencé à souffrir d'un grade quelconque d'HTA dans l'enfance
Aggravation aiguë de l'hypertension chez des patients ayant déjà une normo tension chronique stable
HTA résistante (HTA non contrôlée malgré un traitement avec les doses optimales ou les doses les mieux tolérées de trois médicaments ou plus, y compris un diurétique et confirmée par la MAPA ou la mesure de PA à domicile)
HTA sévère (grade 3) ou urgence hypertensive.
Présence d'HMOD extensive
Caractéristiques cliniques ou biochimiques évoquant des causes endocriniennes de HTA ou de l'IRC
Caractéristiques cliniques évocatrices d'un SAOS
Symptômes évocateurs d'un phéochromocytome ou antécédents familiaux de phéochromocytome
HMOD : Dommages aux Organes médiés par l'Hypertension artérielle ; HTA : Hypertension Artérielle ; IRC : Insuffisance Rénale Chronique ; MAPA : Mesure Ambulatoire De La Pression Artérielle ; SAOS : Syndrome D'apnées Obstructives Du Sommeil.

de la PAS est au moins modéré à élevé [Figure 15 (bénéfice à vie calibré dans les pays à risque faible à modéré de MCV)]. De plus, la présence d'HMOD rend obligatoire le traitement de l'HTA de grade 1. Pour l'HTA de grade 2 ou plus (PAS > 160mmHg), le traitement est recommandé, car non seulement le bénéfice à vie d'une réduction de la PA est presque universellement élevé chez ces patients, mais aussi l'importance de réduire le risque d'HMOD entraînant d'autres morbidités, comme par exemple la maladie rénale, la maladie vasculocérébrale hémorragique et l'IC.

4.7.5.3 Objectifs thérapeutiques de traitement de l'HTA

Lorsqu'un traitement médicamenteux est utilisé, l'objectif est de contrôler la PA pour atteindre la cible dans les 3 mois. Les preuves suggèrent maintenant que les objectifs de PA dans la version précédente de ces guidelines² étaient trop conservateurs, en particulier pour les patients plus âgés. En accord avec l'approche par étapes ([rubrique 3.2.3.1](#)), il est maintenant recommandé que la première étape chez tous les patients traités devrait atteindre une PAS <140mmHg et une PAD <80mmHg.^{552.554} La cible ultime recommandée pour le traitement de la PAS pour les jeunes patients (18-69 ans) est de 120-130mmHg, bien que certains patients puissent atteindre en toute sécurité des niveaux de PAS traités plus bas que cela et, s'ils sont bien tolérés, il n'est pas nécessaire de rétrograder le traitement.^{552.554-556}

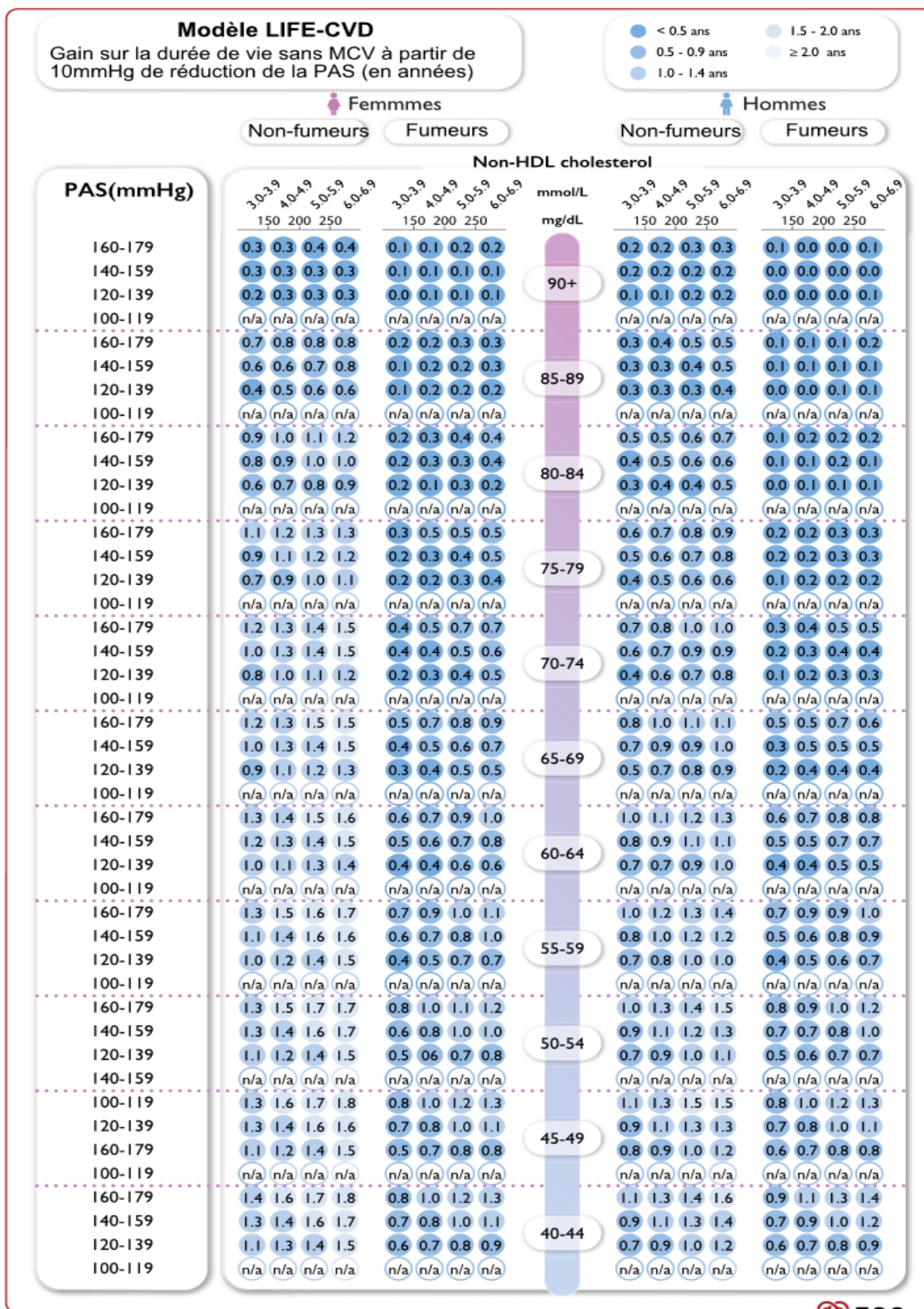


Figure 15 : Bénéfice à vie d'une baisse de 10mmHg de la PAS pour des personnes apparemment en bonne santé, en fonction des facteurs de risque suivants : âge, sexe, tabagisme actuel, PAS, non-HDL cholestérol. Le modèle est actuellement validé pour les pays à risque faible et modéré.

Le bénéfice à vie est exprimé en "années d'espérance de vie médiane sans infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral" gagnées par une baisse de 10mmHg de la PAS. Le bénéfice à vie est calculé en estimant le risque de MCV à vie avec le modèle LIFE-CVD, multiplié par le HR (0,80) d'une méta-analyse de l'effet de l'abaissement de la PA. Pour une baisse de 20mmHg de PA, l'effet moyen est presque deux fois plus important, etc. Pour des estimations individualisées du bénéfice à vie, ce tableau peut être utilisé ou la version électronique de LIFE-CVD, évaluable via l'application ESC CVD risk ou <https://u-prevent.com/>. **HDL-C** : Cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; **HR** : Hasard Ratio ; **LIFE-CVD** : Perspective de L'Espérance de vie dans la Maladie Cardiovasculaire ; **MCV** : Maladies Cardiovasculaires ; **N/A** : Non Applicable ; **PA** : Pression Artérielle ; **PAS** : Pression artérielle systolique.

Tableau 18 : Plages cibles recommandées de pression artérielle mesurée en cabinet, la première étape dans tous les groupes est une réduction de la pression artérielle systolique <140mmHg

Groupes d'âges	Fourchettes d'objectifs de traitement de la PAS mesurée au cabinet (mmHg)			
	HTA	+DS	+IRC	+Coronaropathie
18-69 ans	120-130	120-130	<140-130	120-130
≥70 ans	<140mmHg, jusqu'à 130mmHg si tolérée PAS plus faible acceptable si tolérée			
Objectif de traitement de la PAD	<80mmHg pour tous les patients traités			

DS : Diabète Sucré ; HTA : Hypertension Artérielle ; IRC : Insuffisance Rénale Chronique ; PAD : Pression Artérielle Diastolique ; PAS : Pression artérielle systolique.

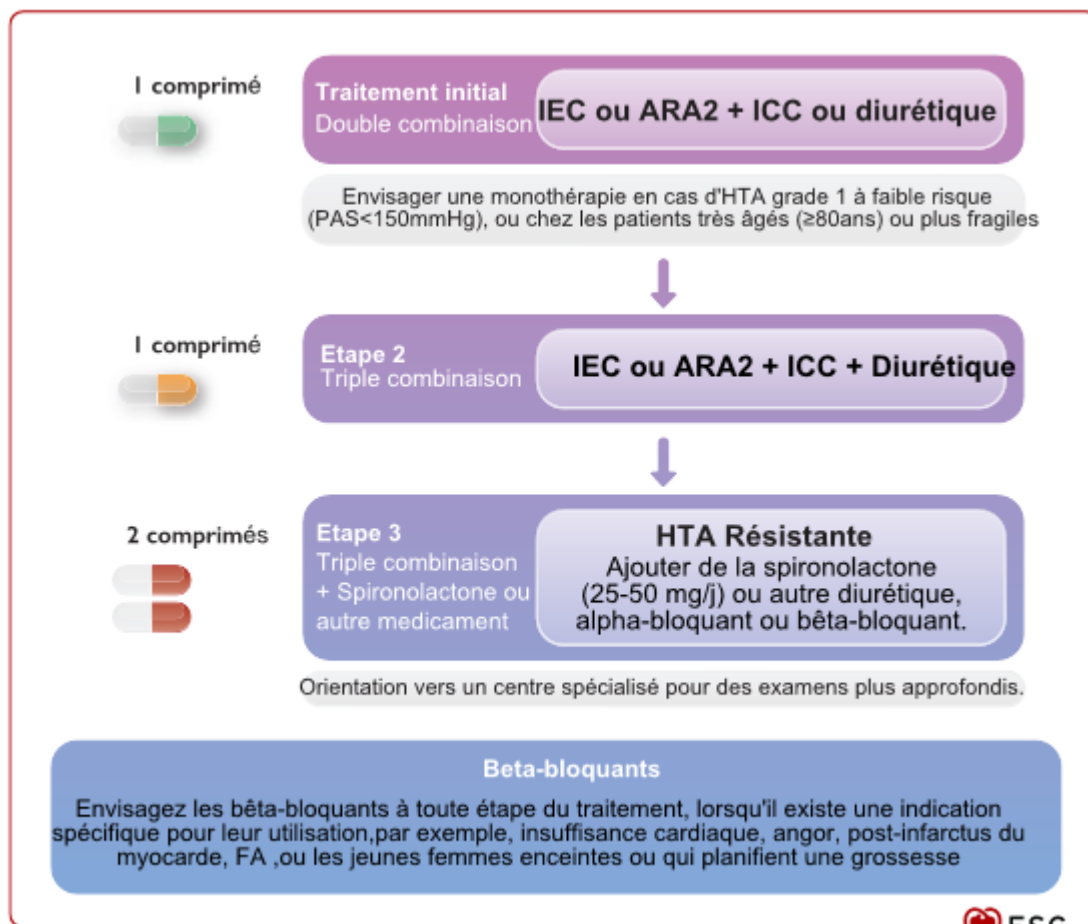


Figure 16 : Stratégie de traitement médicamenteux de base pour l'hypertension artérielle.

Cet algorithme est approprié pour la plupart des patients présentant des lésions organiques dues à l'hypertension, un diabète sucré, une maladie cérébrovasculaire ou une maladie artérielle périphérique. **ARA** : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine 2 ; **FA** : Fibrillation auriculaire ; **HTA** : Hypertension Artérielle ; **ICC** : Inhibiteur des Canaux Calciques ; **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; **PAS** : Pression artérielle systolique.

La cible ultime de la PAS pour les patients âgés de ≥70 ans est <140mmHg et jusqu'à 130mmHg si elle est tolérée.^{552,554,557,580} Cette modification de la fourchette cible de la PA pour les personnes âgées par rapport aux guidelines de prévention 2016 de l'ESC² est soutenue par des données probantes indiquant que ces cibles de traitement sont atteintes en toute sécurité chez de nombreux patients âgés et sont associées à des réductions significatives du risque d'AVC majeur, d'IC et de décès de cause CV.^{557,580} Elle tient également compte du fait que la PAS encore plus faible dans le groupe traité intensivement dans le

cadre de l'étude SPRINT (Essai D'intervention Sur La Pression Artérielle Systolique) (moyenne de 124mmHg) reflète probablement une fourchette conventionnelle de PAS mesurée en cabinet de 130-139mmHg.⁵⁵⁵ Il est toutefois reconnu que les données probantes à l'appui de cibles plus strictes sont moins solides pour les patients très âgés (>80 ans) et les personnes fragiles. Chez ces personnes âgées et particulièrement fragiles, il peut être difficile d'atteindre la plage de PA cible recommandée en raison d'une mauvaise tolérance ou d'effets indésirables, et une mesure et

une surveillance de haute qualité de la tolérance et des effets indésirables sont particulièrement importantes dans ces groupes.⁵⁸⁰

Par rapport aux précédentes Guidelines ESC/ESH sur l'HTA,⁴ nous avons modifié le seuil d'identification des personnes "plus âgées" de 65 à 70 ans pour des raisons de cohérence avec d'autres parties des Guidelines actuelles. Bien qu'un seuil d'âge unique soit fourni, il est important de souligner que l'âge biologique influence ce seuil dans la pratique clinique. Par exemple, une personne de 75 ans en très bonne forme physique peut bénéficier d'une politique de traitement normalement réservée aux personnes de moins de 70 ans et, inversement, une personne très fragile de 65 ans doit parfois être considérée comme "plus âgée". Les objectifs de TA pour les sous-groupes de patients présentant diverses comorbidités sont présentés dans le tableau 18.

4.7.5.3.1 Objectifs de pression artérielle selon la MAPA et la mesure de la pression artérielle à domicile

Il n'existe pas d'essais basés sur les résultats qui ont utilisé la MAPA ou la mesure de la pression artérielle à domicile pour guider le traitement. Par conséquent, Les cibles de pression artérielle pour la MAPA et la mesure de la pression artérielle à domicile sont extrapolées à partir de données d'observation. Une PAS traitée de 130mmHg mesurée en cabinet correspond probablement à une PAS de 125mmHg mesurée sur 24 heures par MAPA et à une PAS <130mmHg mesurée à domicile.⁴

4.7.5.4 Traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle

Le facteur de bénéfice le plus important est l'ampleur de la baisse de la PA. Une monothérapie permet rarement d'obtenir un contrôle optimal de la TA.

Le traitement initial par une association de deux médicaments doit être considérée comme le traitement habituel de l'HTA.^{560-563,565,581} Les seules exceptions seraient les patients dont la PA de base est proche de la cible recommandée et qui pourraient atteindre cette cible avec un seul médicament, ou les patients très âgés (>80 ans) ou fragiles qui pourraient mieux tolérer une réduction plus douce de la PA. Le traitement combiné initial, même à faible dose, est plus efficace pour abaisser la PA que la monothérapie,^{560,561,565} et il réduira la PA plus rapidement ainsi que l'hétérogénéité de la réponse.^{560,565} De plus, le traitement combiné initial n'augmente pas le risque d'effets indésirables.^{560-563,565} Le fait d'initier le traitement avec deux médicaments aidera également à surmonter l'inertie du traitement lorsque les patients restent sous un seul médicament à long terme malgré un contrôle insuffisant de la PA.⁵⁶²

Stratégie « un seul comprimé » pour le traitement de l'HTA : la mauvaise observance du traitement

hypotenseur est une cause majeure des faibles taux de contrôle de la tension artérielle, et est directement liée au nombre de comprimés.⁵⁸¹ La stratégie à privilégier est l'association médicamenteuse en un seul comprimé (si elle est disponible). Cette stratégie permet de mieux contrôler la PA chez la plupart des patients.⁵⁶⁰⁻⁵⁶⁵

Pharmacothérapie recommandée et algorithme de traitement : cinq principales classes de médicaments hypotenseurs ont montré des avantages dans la réduction des événements CV ; les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), les bêtabloquants, les inhibiteurs des canaux calciques (ICC) et les diurétiques thiazidiques ou thiazide-like.⁵⁸² Un algorithme de traitement recommandé basé sur les meilleures preuves disponibles, les considérations pragmatiques (par exemple, la disponibilité des comprimés combinés) et le raisonnement physiopathologique est présenté dans la Figure 16.⁴

L'association d'un IEC ou d'un ARA avec un ICC ou un diurétique thiazidique ou thiazide-like est le traitement initial préféré de la plupart des patients souffrant d'HTA.⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁹ Pour ceux dont le traitement nécessite une escalade à trois médicaments, il convient d'utiliser une association d'un IEC ou d'un ARA avec un ICC et un diurétique thiazidique ou thiazide-like.^{563,570,571} Les bêtabloquants doivent être utilisés lorsqu'il existe une indication spécifique (par exemple angine de poitrine, post-infarctus du myocarde, arythmie, ICFer, ou comme alternative à un IEC ou un ARA chez les femmes en âge de procréer).⁵⁸² Les associations d'un IEC et d'un ARA ne sont pas recommandées car elles ne présentent aucun avantage supplémentaire en termes de résultats et du risque accru de dommages.^{575,576} Des modifications spécifiques de l'algorithme de traitement sont recommandées pour les patients atteints de coronaropathie, d'IRC, d'insuffisance cardiaque et de FA.⁴

4.7.6 Hypertension artérielle résistante

L'hypertension artérielle résistante est définie comme étant une PA non contrôlée malgré un traitement avec des doses optimales ou mieux tolérées de trois ou plusieurs médicaments, y compris un diurétique, et confirmée par la MAPA ou la mesure de la PA à domicile. La prévalence de l'HTA résistante est probablement inférieure à 10% des patients hypertendus traités. La spironolactone est le médicament le plus efficace pour abaisser la PA dans l'HTA résistante lorsqu'elle est ajoutée au traitement existant. Cependant, le risque d'hyperkaliémie est plus élevé chez les patients présentant une IRC et DFGe <45mL/min/m² et une kaliémie >4,5mmol/L.^{555,572} Les médicaments liant le potassium réduisent le risque d'hyperkaliémie.⁵⁷³ Lorsque la spironolactone n'est pas tolérée, l'amiloride, les alpha-bloquants, les bêta-

bloquants ou les médicaments à action centrale, comme la clonidine, ont des preuves à l'appui de leur utilisation.^{555.572.574} La dénervation rénale et la thérapie par dispositif peuvent être envisagées dans des cas spécifiques, et sont abordées dans les Guidelines 2018 de l'ESC/ESH sur l'HTA.⁴

4.7.7 Prise en charge de l'hypertension artérielle chez la femme

Le diagnostic et le traitement de l'HTA chez les femmes sont similaires à ceux des hommes, à l'exception des femmes en âge de procréer ou pendant la grossesse, en raison des effets indésirables potentiels de certains médicaments sur le fœtus, en particulier au cours du premier trimestre. De plus, l'effet des pilules contraceptives orales sur le risque d'apparition ou d'aggravation de l'HTA doit être pris en compte.⁴

4.7.8 Durée du traitement et de suivi

Le traitement de l'HTA est généralement maintenu indéfiniment car l'arrêt du traitement entraîne généralement un retour de la tension artérielle à des niveaux de pré-traitement. Chez certains patients ayant réussi à modifier leur mode de vie, il peut être possible de réduire progressivement la dose ou le nombre de médicaments. Après que la TA est stable et contrôlée, des visites doivent être prévues au moins une fois par an, et inclure le contrôle des autres facteurs de risque, de la fonction rénale et de l'existence d'HMOD, ainsi que de renforcer les conseils sur le mode de vie. Lorsqu'il y a une perte de contrôle de la PA chez un patient précédemment bien contrôlé, la non-observance du traitement doit être considérée. L'automesure de la PA en utilisant la mesure de PA à domicile aide à engager le patient dans sa propre gestion et peut améliorer le contrôle de la PA. La mesure de la PA à domicile est essentielle pour surveiller le contrôle de la PA chez les patients présentant un " effet blouse blanche " significatif ou une HTA masquée. La supervision du suivi des patients implique de plus en plus les infirmières et les pharmaciens et sera probablement de plus en plus soutenue par la télémédecine et les technologies basées sur les applications.

4.8 Diabète sucré

4.8.1 Principaux concepts de facteurs de risque et les nouveaux paradigmes

A l'exception de la gestion de la glycémie, la prévention des MCVAS suit les mêmes principes que pour les personnes sans diabète de type 2. Il est particulièrement important d'atteindre les objectifs de PA et de LDL-C. Plus récemment, les résultats d'essais ont montré que les médicaments de la famille des inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2

(SGLT2) ou des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP- 1RA) réduisent les risques de MCVAS, d'IC et de troubles rénaux indépendamment de l'HbA1c de départ et du fait que les patients soient ou non sous metformine. Ces avantages sont les plus évidents chez les patients souffrants déjà de MCVAS, d'IC ou d'IRC, mais semblent s'étendre aux groupes à risque élevé. Cela a conduit à de nouveaux algorithmes de traitement.

4.8.1.1 Intervention sur le mode de vie

La gestion du mode de vie est une priorité absolue pour la prévention des MCVAS et la gestion du diabète. La plupart des personnes atteintes de DS sont obèses, donc le contrôle du poids est crucial. Plusieurs modèles alimentaires peuvent être adoptés, où la prédominance des fruits, des légumes, des céréales complètes et des protéines à faible teneur en matières grasses est plus importante que les proportions précises de l'énergie totale fournie par les principaux aliments. La consommation de sel doit être limitée. Les recommandations spécifiques comprennent la limitation des graisses saturées et trans et la consommation d'alcool, de surveiller la consommation de glucides et l'augmentation de consommation des fibres alimentaires. Un régime de type méditerranéen, dans lequel les sources de graisses proviennent principalement d'huiles monoinsaturées, protège contre les MCVAS. On trouvera plus de détails à la [rubrique 4.3.2](#). Une combinaison d'exercices d'aérobic et de résistance est efficace pour prévenir la progression du diabète de type 2 et pour contrôler la glycémie. Les fumeurs doivent se voir proposer une aide au sevrage (voir [rubrique 4.5](#)). L'intervention sur le mode de vie réduit les risques micro et macro-vasculaires ainsi que la mortalité à long terme,⁶⁰³ avec des régimes hypocaloriques et des pertes de poids moyennes de l'ordre de 10 kg entraîne une rémission du diabète de type 2 dans environ 46 % des cas à un an et 36 % à deux ans.⁵⁸⁵ Chez ceux qui présentent un état de prédiabète, les autres facteurs de risque de MCVAS doivent être évalués avant (afin d'encourager les améliorations) et après les changements de mode de vie.⁶⁰⁴

4.8.1.2 Contrôle glycémique

L'étude UKPDS⁵⁸⁷ a établi l'importance de la réduction intensive de la glycémie avec respect de la réduction du risque de MCV chez les personnes nouvellement diagnostiquées de diabète, avec de meilleures preuves en faveur de la metformine qui, à juste titre, reste le premier agent de choix pour la majorité des patients diagnostiqués de diabète. Trois essais ont été menés pour voir si les événements CV pouvaient être réduits d'avantage avec un traitement plus intensif de la glycémie.^{559.588.593}

Recommandations de traitement chez les patients atteints de diabète sucré

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Dépistage		
Lors du dépistage du DS chez les personnes avec ou sans MCVAS, l'évaluation de l'HbA1c (qui peut être effectuée en dehors du jeûne) ou de la glycémie à jeun doit être envisagée. ⁵⁸³	IIa	A
Mode de vie		
Les changements de mode de vie, notamment l'arrêt du tabac, un régime pauvre en graisses saturées et riche en fibres, l'AP aérobie et l'entraînement musculaire sont recommandés. ⁵⁸⁴	I	A
Une réduction de l'apport énergétique est recommandée aux patients, pour les aider à atteindre un poids corporel plus faible, prévenir ou ralentir la prise de poids. ⁵⁸⁴	I	B
Pour ceux qui sont motivés à essayer, une perte de poids considérable grâce à des régimes hypocaloriques suivis des phases de réintroduction alimentaire et de maintien du poids tôt après le diagnostic peut conduire à une rémission de DS et devrait être envisagée. ^{585,586}	IIa	A
Objectifs glycémiques		
Un taux d'HbA1c cible pour la réduction du risque de MCV et des complications microvasculaires du diabète <7,0 % (53mmol/mol) est recommandée pour la majorité des adultes atteints de DS type 1 ou de type 2. ^{587,588}	I	A
Pour les patients souffrant de DS depuis longtemps et pour les adultes âgés ou fragiles, un assouplissement des objectifs de l'HbA1c (c'est-à-dire moins rigoureux) devrait être envisagé. ⁵⁸⁸	IIa	B
Une HbA1c cible de ≤6,5 % (48mmol/mol) devrait être envisagé au moment du diagnostic ou au début de l'évolution du DS type 2 chez les personnes qui ne sont pas fragiles et qui ne présentent pas de MCVAS. ^{587,588}	IIa	B
Traitement de l'hyperglycémie et des risques cardiovasculaires/cardio-rénaux		
La metformine est recommandée comme traitement de première intention, après évaluation de la fonction rénale, chez la majorité des patients sans antécédents de MCVAS, d'IRC ou d'HF. ⁵⁸⁹	I	B
Chez les personnes atteintes de DS type 2 avec MCVAS, la metformine doit être envisagée, sauf en cas de contre-indication. ^{5,590-592}	IIa	B
La prévention de l'hypoglycémie et de la prise de poids excessive doit être envisagées. ^{559,588,563}	IIa	B
Chez les personnes atteintes de DS type 2 et de MCVAS, l'utilisation d'un GLP-1RA ou d'un inhibiteur du SGLT2 ayant des bénéfices prouvés est recommandée pour réduire les résultats CV et/ou cardio-rénaux. ⁵⁹⁰⁻⁵⁹²	I	A

Chez les patients atteints de DS de type 2 et de LOC^c, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 ou d'un GLP-1RA dont les avantages en termes de résultats ont été prouvés peut-être envisagée pour réduire la mortalité CV et totale future.⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁷

IIb	B
------------	----------

Chez les patients atteints de DS de type 2 et d'IRC, l'utilisation un inhibiteur du SGLT2 est recommandée pour améliorer les résultats CV et/ou cardio-rénaux.^{598,599}

I	A
----------	----------

Chez les patients atteints de DS de type 2 et d'ICFER, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 dont les avantages en termes de résultats ont été prouvés est recommandée pour réduire les hospitalisations liées à l'HF et les décès d'origine CV.^{600,601}

I	A
----------	----------

Chez les patients atteints de DS de type 2 mais sans MCVAS, HF ou IRC, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 ou d'un GLP-1RA doit être envisagée en fonction des risques futurs estimés (par exemple, avec le score de risque ADVANCE ou le modèle DIAL) pour les résultats CV ou cardio-rénaux défavorables à partir des profils de facteurs de risque.⁶⁰²

IIa	B
------------	----------

ADVANCE : Action dans le diabète et les maladies vasculaires : évaluation contrôlée de PreterAx et diamicron-NR ; **AP** : Activité Physique ; **CV** : Cardiovasculaire ; **DIAL** : Prédiction Prospective De La Durée De Vie Du Diabétique ; **DS** : Diabète Sucré ; **GLP-1RA** : Les Analogues Du Glucagon-Like Peptide-1 ; **Hba1c** : Hémoglobine Glyquée ; **HF** : Hypercholestérolémie Familiale ; **ICFER** : Insuffisance Cardiaque à Fraction D'éjection Réduite ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **LOC** : Lésions des Organes Cibles ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **SGLT2** : Co-transporteur Sodium-Glucose De Type 2

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

^cVoir le tableau 4 pour plus de détails.

Cependant, on a constaté une augmentation inattendue du nombre de décès totaux et de décès dus à des maladies cardiovasculaires dans l'essai ACCORD (Action De Contrôler Le Risque Cardiovasculaire Dans Le Diabète)⁵⁵⁹ et une tendance similaire dans l'essai VADT (Essai Sur Le Diabète Des Vétérans)⁵⁹³. Les résultats ont suscité des inquiétudes quant à la poursuite d'un contrôle strict de la glycémie, en particulier chez les personnes âgées souffrant de diabète et chez celles qui présentent déjà une MCVAS. Les méta-analyses ultérieures des essais pertinents ont montré une réduction des événements non mortels d'IDM et de coronaropathies, mais aucun effet sur les accidents vasculaires cérébraux ou la mortalité totale.^{605,606}

Les méta-analyses ont suggéré que les bénéfices en termes de MCV pour une réduction moyenne de 0,9 % de l'HbA1c sur 5 ans étaient inférieurs à ceux obtenus par le traitement du cholestérol et de l'HTA. Les objectifs de l'HbA1c doivent être personnalisés en fonction des caractéristiques et des préférences individuelles.

Quatre essais portant sur les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4⁶⁰⁷⁻⁶¹⁰ chez des patients atteints de diabète et souffrant déjà de MCVAS ou présentant un risque élevé ont démontré une non-infériorité (c'est-à-dire une sécurité) mais pas une supériorité en ce qui concerne le risque de MCV. On a toutefois observé une augmentation du taux d'hospitalisation pour IC avec la saxagliptine dans l'essai SAVOR-TIMI 53 (Evaluation Par La Saxagliptine Des Résultats Vasculaires Enregistrés Chez Les Patients Diabétiques Thrombolysés Dans L'infarctus Du Myocarde).⁶⁰⁸

4.8.1.3 Nouvelles classes des médicaments antidiabétiques : avantages sur la maladie cardiovasculaire

Des essais récents portant sur deux classes de médicaments (inhibiteurs du SGLT2 et GLP-1RA) ont montré des avantages pour les maladies cardiovasculaires qui semblent indépendants des facteurs du contrôle glycémique et, lorsqu'ils ont été examinés, de la prise de metformine de base.^{596.597.611} Leurs résultats ont récemment fait l'objet d'une méta-analyse systématique (figures supplémentaires 1-4).^{590.591}

Pour les inhibiteurs du SGLT2, trois essais ont démontré les bénéfices CV de l'empagliflozine, de la canagliflozine et de la dapagliflozine.⁶¹¹⁻⁶¹³ Les événements CV indésirables majeurs (MACE) ont été réduits modestement, de 14%, sans effet clair sur les accidents vasculaires cérébraux et un effet peu clair sur les infarctus du myocarde.⁵⁹⁰ Toutefois, on a observé une réduction de 24 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès dus aux maladies cardiovasculaires, ainsi qu'une réduction des indicateurs rénaux de 44 %.⁵⁹⁰ Les bénéfices en termes de MACE (Les événements CV indésirables majeurs) n'étaient évidents que chez les personnes présentant des MCVAS au départ, mais les bénéfices en termes d'IC et de maladies rénales semblaient s'étendre aux personnes atteintes de diabète de type 2 avec de multiples facteurs de risque. Cependant, un essai plus récent mené chez des personnes atteintes de DS de type 2 et de MCVAS a montré que l'ertugliflozine n'était pas inférieure au placebo en ce qui concerne les résultats de MACE.⁶¹⁴ Il n'est donc pas certain que ces résultats représentent un effet de classe. Quatre autres essais sur les inhibiteurs du SGLT2 ont démontré l'avantage de la canagliflozine⁵⁹⁸ et de la dapagliflozine⁵⁹⁹ chez les patients atteints d'IRC [DAPA-CKD (: Dapagliflozine Et Prévention Des Effets Indésirables Dans L'insuffisance Rénale Chronique) montrant des avantages similaires chez les personnes sans DS], et de la dapagliflozine⁶⁰⁰ et de l'empagliflozine⁶⁰¹ chez les patients atteints d'ICFeR, les deux essais montrant des avantages similaires chez les personnes sans diabète de type 2.

Le schéma spécifique des résultats des essais (par exemple, la séparation précoce des courbes pour l'hospitalisation en cas d'IC) suggère que les avantages des inhibiteurs du SGLT2 pourraient être liés d'avantage aux effets hémodynamiques cardio-rénaux qu'à l'athérosclérose.⁶⁰⁰ A l'exception des infections génito-urinaires, les taux d'effets indésirables (y compris l'acidocétose diabétique) étaient généralement faibles. Un essai a montré un excès d'amputations et de fractures,⁶¹² mais aucun des autres essais n'ont noté de déséquilibres. Les patients doivent être informés de l'importance de l'hygiène génito-urinaire avant de leur prescrire ces médicaments.

Les GLP-1RA réduisent les MACE, les décès d'origine cardiovasculaire et la mortalité de toutes causes confondues d'environ 12 %, avec une réduction d'environ 9 % des infarctus du myocarde et de 16 % des accidents vasculaires cérébraux.⁵⁹¹ En outre, l'incidence de l'IC est réduite de 9% et le résultat rénal global est réduit de 17 %. Ces résultats ne peuvent pas être expliqués par la réduction de glycémie et, dans de multiples essais sur les inhibiteurs de SGLT2 et GLP-1RA, des analyses de sous-groupes ont suggéré que ces avantages pourraient être indépendants de l'utilisation de la metformine.⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁷

La plupart des essais ont été menés chez des patients souffrant déjà de MCVAS ou, dans l'essai REWIND (Recherche D'événements Cardiovasculaires Avec Une Incréatine Hebdomadaire Dans Le Diabète), avec une proportion importante de patients présentant un risque élevé de MCV.⁶¹⁵ Les effets secondaires de cette classe comprennent principalement des nausées et des vomissements qui peuvent s'atténuer avec une augmentation progressive de la dose. Les risques d'hypoglycémie peuvent être réduits en diminuant les doses de sulfonyles ou d'insuline.

Les résultats largement positifs de ces deux classes de médicaments (inhibiteurs du SGLT2 et GLP-1RA) ont entraîné une évolution rapide des algorithmes de DS, mais avec quelques différences d'interprétation.⁶⁰² La plupart des Guidelines sur le DS, y compris celles du rapport de consensus 2020 de l'Association Américaine de Diabète (ADA)/Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD),⁵⁹² recommandent l'utilisation de la metformine comme traitement de première intention, tandis que les Guidelines de l'ESC⁵ ont recommandé en 2019 que les inhibiteurs du SGLT2 et les GLP-1RA puissent être utilisés sans metformine chez les personnes atteintes de DS et de MCV ou présentant un risque élevé de MCV, tel que révisé.⁶⁰² Un sous-ensemble des groupes de rédaction du rapport de consensus de l'ADA/EASD et des Guidelines de l'ESC⁶¹⁶ a été réuni en tant que groupe d'experts. Le groupe d'experts a souligné les points communs globaux de l'approche et la nécessité de s'assurer que les personnes atteintes

de diabète de type 2, de MCV, d'IC ou d'IRC sont traitées de manière appropriée avec un inhibiteur du SGLT2 ou un GLP-1RA. Le panel a conclu que cette approche devrait être initiée indépendamment du traitement de fond, du contrôle glycémique ou des objectifs de traitement individualisés.⁶¹⁶ Le point de vue de l'ESC est que la metformine doit être envisagée, mais n'est pas un traitement obligatoire de première intention chez les patients atteints de MCVAS ou présentant des signes de LOC. Il est certain que l'initiation de la metformine chez ces patients ne doit pas renoncer ou retarder l'initiation d'inhibiteurs de SGLT2 ou de GLP-1RA fondés sur des preuves. Un score de risque et des analyses coût-efficacité seraient utiles pour déterminer quels patients indemnes de MCVAS ou de signes de LOC peuvent être recommandés pour ces nouveaux médicaments. Dans tout ce qui précède, il n'y a aucune preuve d'une interaction entre les sexes en matière de bénéfices. Enfin, les personnes atteintes de diabète de type 2 devraient participer à la prise de décision après avoir reçu des explications sur les avantages et les effets secondaires potentiels des médicaments.

4.8.2 Le diabète sucré de type 1

L'essai DCCT (Essai Sur Le Contrôle Et Les Complications Du Diabète) a établi l'importance d'un contrôle rigoureux de la glycémie pour réduire les risques de maladies micros et macro-vasculaires chez les hommes et les femmes atteints de diabète de type 1.⁶¹⁷ Un suivi de 27 ans de cet essai a montré que 6,5 années de traitement intensif du diabète étaient associées à un taux de mortalité toutes causes confondues légèrement inférieur.⁶¹⁷ Un objectif glycémique d'HbA1c de 6,5-7,5 % (48-58mmol/mol) semble être une approche équilibrée pour les soins à long terme.

Récemment, il a été démontré que la metformine ne réduisait pas la progression de l'EIM (Épaisseur Intima-Média) carotidienne chez les personnes atteintes de diabète de type 1 considérées comme présentant un risque élevé de MCV.⁶¹⁸ Son utilisation n'est pas recommandée dans le diabète de type 1 pour cette indication. Les inhibiteurs du SGLT2 améliorent le contrôle métabolique du diabète de type 1 et peuvent compléter l'insulinothérapie chez certains patients.

4.9 Traitement anti thrombotique

4.9.1 Traitement anti thrombotique chez les individus sans maladie athérosclérotique

En 2009, une méta-analyse portant sur des patients présentant un faible risque de MCV a fait état d'une réduction de 12 % des MCV avec l'aspirine, mais d'une augmentation significative des évènements

Recommandations pour le traitement anti thrombotique

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
L'aspirine, à raison de 75 à 100 mg par jour, est recommandée pour la prévention secondaire des MCV. ⁶¹⁹	I	A
Le clopidogrel à raison de 75 mg par jour est recommandé comme une alternative à l'aspirine en prévention secondaire en cas d'intolérance à l'aspirine. ⁶²⁰	I	B
Le clopidogrel à raison de 75 mg par jour, peut être envisagé de préférence à l'aspirine chez les patients atteints de MCVAS établie. ^{620,621}	IIb	A
L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons est recommandée chez les patients recevant un traitement antiplaquettaire et qui présentent un risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale. ^{622,623}	I	A
Chez les patients atteints de DS et présentant un risque élevé ou très élevé de MCV, l'aspirine à faible dose peut être envisagée en prévention primaire en l'absence de contre-indications claires. ^{5,624,625}	IIb	A
Le traitement antiplaquettaire n'est pas recommandé chez les personnes à risque CV faible/modéré en raison du risque accru d'hémorragie majeure. ^{624,626-630}	III	A

CV : Cardiovasculaire ; **DS** : Diabète Sucré ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

hémorragiques majeurs.⁶¹⁹ La réduction du risque de MCV et des risques d'hémorragie étaient similaires chez les hommes et les femmes.⁶³¹ Des essais de prévention primaire plus contemporains n'ont rapporté aucun ou peu de bénéfices chez les patients sans MCVAS et une augmentation constante des évènements hémorragiques.^{624,626,627} Une méta-analyse actualisée n'a pas montré de réduction de la mortalité toutes causes confondues ou CV avec l'aspirine, mais a montré un risque plus faible d'infarctus du myocarde non fatal (RR 0,82) et d'accident vasculaire cérébral ischémique (RR 0,87).⁶²⁸ À l'inverse, l'aspirine a été associée à un risque plus élevé d'hémorragie majeure (RR 1,50), d'hémorragie intracrânienne (RR 1,32) et d'hémorragie gastro-intestinale majeure (RR 1,52), sans différence quant au risque d'hémorragie fatale (RR 1,09). Les risques hémorragiques étaient particulièrement élevés chez les personnes âgées. D'autres méta-analyses récentes ont trouvé des résultats très similaires.^{629,630} Dans l'ensemble, bien que l'aspirine ne doive pas être administrée systématiquement aux patients sans MCVAS établie, nous ne pouvons pas exclure chez certains patients présentant un risque élevé ou très

élevé de MCV que les avantages l'emportent sur les risques.^{632,633} Chez les patients atteints de diabète et ne présentant pas de MCVAS évidente, l'étude ASCEND (Etude Des Evénements Cardiovasculaires Dans Le Diabète) a rapporté une réduction du risque de 12% et une augmentation significative des événements hémorragiques majeurs, mais pas des hémorragies fatales ou intracrâniennes.⁶²⁴ Une méta-analyse de l'aspirine pour la prévention primaire dans le diabète a trouvé un nombre nécessaire à traiter de 95 pour prévenir un événement ischémique majeur en 5 ans.⁶²⁵ Par conséquent, comme chez les patients sans DS, l'aspirine peut être envisagée si le risque de MCV est exceptionnellement élevé. Seul un patient sur quatre de l'étude ASCEND était traité par un inhibiteur de la pompe à protons. Une utilisation plus large que cela pourrait potentiellement amplifier le bénéfice de l'aspirine en prévention primaire pour les patients présentant un risque athérosclérotique plus élevé. Chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de moins de 70 ans et présentant un risque (très) élevé de MCV, des études supplémentaires sont nécessaires. En attendant, les décisions concernant ces personnes à haut risque doivent être prises au cas par cas, en tenant compte du risque ischémique et de risque hémorragique.

4.9.2 Traitement antithrombotique chez les individus atteints de maladie athérosclérotique établie

Dans la maladie athérosclérotique établie, l'aspirine est associée à des réductions significatives des événements vasculaires graves, y compris les accidents vasculaires cérébraux et les événements coronariens, et à une réduction de 10 % de la mortalité totale.⁶¹⁹ Ces avantages l'emportent sur les risques hémorragiques. Chez les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une AOMI, le clopidogrel a montré une légère supériorité pour les événements ischémiques par rapport à l'aspirine, avec un profil de sécurité similaire.⁶²⁰ Une analyse de sous-groupe a suggéré un bénéfice plus important du clopidogrel chez les patients atteints d'AOMI. Une méta-analyse a montré une réduction du risque cliniquement modeste avec la monothérapie par inhibiteur P2Y12 (nombre nécessaire pour traiter : 244), et aucun effet sur la mortalité toutes causes confondues ou vasculaire et sur les hémorragies majeures.⁶²¹ Des conseils supplémentaires sur le traitement antithrombotique dans les contextes spécifiques de la maladie coronarienne, de la maladie cérébrovasculaire et de l'AOMI, y compris les indications possibles de l'inhibition de la double voie chez les patients atteints d'AVC, sont donnés dans la rubrique 6.

4.9.3 Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons réduisent le risque d'hémorragie gastro-intestinale chez les patients traités par des antiagrégants plaquettaires et peuvent constituer un traitement adjuvant utile pour améliorer la sécurité.^{634,635} Les inhibiteurs de la pompe à protons qui inhibent spécifiquement le CYP2C19 (oméprazole ou ésoméprazole) peuvent réduire la réponse pharmacodynamique au clopidogrel. Bien qu'il n'ait pas été démontré que cette interaction affecte le risque d'événements ischémiques, la Co administration d'oméprazole ou d'ésoméprazole avec le clopidogrel n'est pas recommandée.⁶²²

**4.10 Traitement anti inflammatoire
Recommandations pour le traitement anti-inflammatoire**

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
La colchicine à faible dose (0,5 mg/j) peut être envisagée dans la prévention secondaire des MCV, en particulier si les autres facteurs de risque ne sont pas suffisamment contrôlés ou si des événements récurrents surviennent malgré un traitement optimal. ^{85,86}	IIb	A

MCV : Maladie Cardiovasculaire

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

La reconnaissance du fait que le processus d'athérosclérose a des composantes inflammatoires a conduit à l'étude de diverses thérapies anti-inflammatoires ces dernières années. La première étude à examiner les effets de la réduction de l'inflammation sans impact sur les taux de lipides a été l'étude CANTOS (Etude des résultats de la thérapie Anti Inflammatoire Au Canakinumab sur La Thrombose), dans laquelle l'anticorps monoclonal, le canakinumab, a fourni la preuve du concept d'une thérapie anti-inflammatoire chez les patients à risque élevé.⁶³⁶ Ce médicament particulier n'a cependant pas été développé pour cette indication en raison du risque d'infections mortelles et des coûts élevés. Le méthotrexate a été le deuxième anti-inflammatoire étudié à cette fin, mais il ne s'est pas avéré efficace pour réduire les résultats des MCV.⁶³⁷ En 2019, l'étude COLCOT (Essai Sur Les Résultats Cardiovasculaires De La Colchicine) a rapporté une réduction significative (HR 0,77) des résultats des MCV avec la colchicine à faible dose [0,5 mg o.d. (une fois par jour)] chez les patients ayant subi un IDM récent. L'essai LoDoCo2 (second essai sur la colchicine à faible dose) le plus récent, a renforcé ces résultats chez les patients atteints de coronaropathie chronique (HR 0,69).⁸⁵ Cette étude a observé une tendance à l'augmentation de la mortalité non liée aux MCV, ce qui nécessite une attention particulière.

L'utilisation de la colchicine dans la pratique quotidienne reste à établir sur la base de nouvelles données d'études cliniques et d'expériences dans la pratique quotidienne. Néanmoins, les résultats encourageants justifient la prise en compte de la colchicine à faible dose chez certains patients à risque élevé.

4.11 Réhabilitation cardiaque et programmes de prévention

Recommandations pour la réhabilitation cardiaque

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
La participation à un programme structuré, médicalement supervisé, compréhensif, multidisciplinaire de RCBE et de prévention pour les patients après événements de MCVAS et/ou une revascularisation, et pour les patients souffrant d'IC (principalement d'ICFEr) pour améliorer les résultats des patients. ⁶³⁸⁻⁶⁴²	I	A
Des méthodes permettant de renforcer l'orientation vers la RC et la prévention doivent être envisagées (ex. messages électroniques ou les renvois automatiques, visites de liaison, suivi structuré par des infirmières ou des professionnels de la santé, et initiation précoce du programme après la sortie de l'hôpital). ⁶⁴³⁻⁶⁴⁶	IIa	B
Les interventions de RC à domicile, de télésanté et de mHealth peuvent être envisagées pour augmenter la participation des patients et l'adhésion à long terme à des comportements sains. ^{647,648}	IIb	B

IC : Insuffisance Cardiaque ; **ICFEr** : Insuffisance Cardiaque à Fraction D'éjection Réduite ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **Mhealth** : Soins De Santé Basés Sur Des Dispositifs Mobiles ; **RC** : Réhabilitation Cardiaque ; **RCBE** : Réhabilitation Cardiaque Basée sur l'Exercice

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

La RC est une intervention globale et multidisciplinaire qui comprend non seulement l'entraînement à l'exercice physique et le conseil en AP, mais aussi l'éducation, la modification des facteurs de risque, le conseil en matière de régime alimentaire/nutritionnel et le soutien professionnel et psychosocial³⁵⁸. Les programmes de prévention et de réadaptation après des événements de MCVAS ou une revascularisation réduisent les hospitalisations CV, les infarctus du myocarde, la mortalité CV et, dans certains programmes, la mortalité toutes causes confondues.^{638,640-642} Ils peuvent également réduire les symptômes de dépression et d'anxiété.⁶⁴⁹

Chez les patients atteints d'IC chronique (principalement ICFEr), la réadaptation cardiaque basée sur l'exercice (RCBE) peut améliorer la mortalité toutes causes confondues, réduire les admissions à

l'hôpital et améliorer la capacité d'exercice et la qualité de vie.^{639,650} La RC est généralement rentable.⁶⁵¹

Les essais cliniques et les registres sont très hétérogènes, ce qui influence les guidelines nationales, la législation et le remboursement.^{652,653}

Les résultats d'études récentes fournissent aux cliniciens des exigences minimales pour une RC réussie après un SCA ou un pontage aorto-coronarien :

- La RC est une intervention multidisciplinaire complète.^{466,649,654,655}
- La RC est supervisée et exécutée par des professionnels de la santé ayant reçu une formation adéquate, notamment des cardiologues.⁶⁴⁹
- La RC commence dès que possible après l'événement CV initial.⁶⁴⁹
- La RCBE comprend des exercices d'aérobic et de résistance musculaire, qui doivent être prescrits individuellement sur la base d'un dépistage préalable à l'exercice et d'une épreuve d'effort.⁶⁵⁶
- La dose de RCBE (le nombre de semaines d'entraînement à l'exercice x le nombre moyen de séances/semaine x la durée moyenne de la séance en minutes) est supérieure à 1000.⁶³⁸
- Le nombre de séances de RCBE doit être supérieur à 36.⁶⁴¹

Pendant la RC, tous les facteurs de risque CV reconnus individuellement doivent être pris en compte et traités.⁶⁴²

Récemment, l'Association européenne de cardiologie préventive (EAPC) a proposé des normes minimales et optimales pour l'amélioration de la prévention secondaire par des programmes de RC en Europe.⁶⁵⁷

Bien que la prescription de l'entraînement physique doive adopter le modèle FITT (fréquence, intensité, durée et type d'exercice), il existe une variance et un désaccord entre les cliniciens.⁶⁵⁸ Pour optimiser l'entraînement physique, la EAPC a mis en place un outil numérique interactif d'aide à la décision, l'outil EXPERT (La Prescription D'exercices Dans La Pratique Quotidienne Et L'entraînement à La Réhabilitation)

(<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/expert-tool>).⁶⁵⁹ Aucune des composantes de l'exercice n'est un facteur prédictif significatif de la mortalité ; seule l'adhésion à l'intervention complète améliore les résultats.⁶⁶⁰

Malgré des avantages avérés, les taux de recommandation, de participation et de mise en œuvre sont faibles.^{653,660,661} L'adhésion semble plus faible chez les femmes, mais divers autres facteurs intrapersonnels, interpersonnels, cliniques, logistiques, liés au système de santé et au programme de RC influent sur la participation et l'adhésion.⁶⁶²

L'adhésion à la RC est plus élevée si des infirmières ou des prestataires de soins paramédicaux formés interviennent en face à face, tandis que l'adhésion peut être plus élevée lorsque des interventions à distance sont mises en œuvre (c'est-à-dire à domicile).⁶⁴³ Les programmes coordonnés par des infirmières peuvent accroître l'efficacité.⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁶ La RC à domicile, avec ou sans télésurveillance, peut augmenter la participation et semble aussi efficace que la RC en centre.⁶⁴⁷ Les interventions de la télésanté sont plus efficaces que l'absence d'intervention,⁶⁴⁸ mais peuvent également compléter la RC conventionnelle. De plus, la prestation de soins de santé par des appareils mobiles (mHealth) au moyen de smartphones peut être aussi efficace que la RC traditionnelle en centre, montrant des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé.⁶⁶³ Ces nouvelles interventions peuvent aider le patient à maintenir des comportements sains à long terme après des programmes de RC spécialisés.⁶⁶⁴

5 Les interventions politiques au niveau de la population

Recommandations pour les interventions politiques au niveau de la population

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^{b,c}
Politiques et approches de la population en matière d'AP, d'alimentation, de tabagisme et d'alcool dans les politiques gouvernementales, les restrictions et les mandats, les médias et l'éducation, l'étiquetage et l'information, les incitations économiques, les écoles, les lieux de travail et les milieux communautaires suivent différents niveaux de recommandations (voir les tableaux spécifiques dans le matériel supplémentaire de la rubrique 5).		
Mettre en place des mesures pour réduire la pollution atmosphérique, notamment en réduisant les émissions de particules et de polluants gazeux, la réduction de l'utilisation des combustibles fossiles et la limitation des émissions de dioxyde de carbone, sont recommandées, afin de réduire la mortalité et la morbidité liées aux MCV.	I	C

AP : Activité Physique ; MCV : Maladie Cardiovasculaire

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

^cLe niveau de preuve s'applique moins bien aux interventions politiques, et le type de preuve empirique varie largement entre les différentes approches proposées.

5.1 Les approches de la prévention des maladies cardiovasculaires au niveau de la population

Les approches de la prévention des MCV au niveau de la population s'articulent autour de mesures en amont nécessitant de vastes interventions de santé publique

ciblant le mode de vie et encourageant la surveillance des MCV. Ces mesures sont conçues pour s'adresser aux populations et visent à modifier le risque attribuable à la population. Cette approche repose sur un paradoxe de la prévention décrit par Geoffrey Rose en 1981.⁶⁶⁵ Le risque attribuable à la population dépend du RR et de la prévalence d'un facteur de risque dans la population générale. Si la prévalence d'un facteur RR significatif est faible, le risque attribuable à la population peut être modeste. Inversement, si un facteur RR à faible impact est courant, le risque attribuable à la population peut être élevé. Cette approche de prévention suivant le paradigme de Geoffrey Rose^{665,666} stipule que de petites variations du risque de maladie dans l'ensemble de la population entraînent systématiquement une réduction plus importante de la charge de morbidité qu'une variation importante chez les individus à risque élevé seulement.^{667,668}

En d'autres termes, un grand nombre de personnes exposées à un risque faible peut générer plus de maladies que quelques personnes exposées à un risque visible. Cette approche à l'échelle de la population - par opposition aux stratégies ciblant les individus à haut risque - présente des avantages majeurs au niveau de la population tout en n'ayant parfois qu'un bénéfice modeste au niveau individuel, car elle concerne la santé CV d'un grand nombre d'individus tout au long de la vie. Il convient de noter que les stratégies de prévention à l'échelle des individus à haut risque et de la population ne s'excluent pas mutuellement et doivent donc coexister. La prévalence des affections à haut risque et les taux d'incidence des MCV varient selon les pays. On connaît un grand nombre de leurs causes sous-jacentes, qui sont étroitement liées aux habitudes alimentaires, à l'activité physique, au tabagisme, à l'alcool, à l'emploi, au dénuement social et à l'environnement. L'objectif des approches populationnelles de la prévention des MCV est de contrôler les déterminants sous-jacents de la santé CV et, ainsi, de réduire les taux d'incidence dans la population. L'approche populationnelle peut apporter de nombreux avantages, tels que la réduction des inégalités en matière de santé, la prévention d'autres pathologies telles que le cancer, les maladies pulmonaires et le diabète de type 2, et la réduction des coûts grâce aux événements CV évités et aux retraites anticipées dues à des problèmes de santé. Le comportement individuel s'inscrit dans un environnement comportant des niveaux hiérarchiques, qui englobent le choix individuel, l'influence de la famille, les groupes culturels et ethniques, le lieu de travail, les soins de santé et les politiques aux niveaux régional, national et mondial (par exemple, les politiques de l'UE et les accords commerciaux internationaux). L'objectif de cette rubrique des

guidelines est de fournir des suggestions fondées sur des données probantes concernant les interventions les plus efficaces pour réduire le risque de MCV au niveau de la population, améliorer la santé des MCV et promouvoir des choix sains au niveau communautaire, régional et mondial. Les défis sanitaires ne peuvent être résolus par les seuls systèmes de santé et nécessitent un soutien politique. Pour faire avancer cette cause, l'OMS organise depuis 1990 des conférences mondiales sur la promotion de la santé.

5.2 Interventions spécifiques sur les facteurs de risque au niveau de la population

Les interventions au niveau de la population visent à modifier l'environnement sociétal, à modifier certains déterminants sociaux de la santé et à fournir des incitations pour encourager les changements de comportement individuel et l'exposition aux facteurs de risque. Les déterminants sociaux de la santé comprennent le statut socio-économique (éducation, profession et revenu), les inégalités de richesse, l'aménagement des quartiers et des villes, et les réseaux sociaux, pour n'en citer que quelques-uns. Les professionnels de la santé jouent un rôle important dans la promotion d'interventions fondées sur des données probantes au niveau de la population. En modifiant le contexte général, on peut induire des décisions saines par défaut dans des populations entières (tous les groupes d'âge et les groupes particulièrement vulnérables). La tâche des autorités nationales et locales est de créer des environnements sociaux qui offrent des choix par défaut plus sains, en tenant compte de la culture sanitaire.^{669.670} Les données présentées ici s'appuient sur des examens complets récents et des études individuelles, en notant qu'il est rarement possible d'utiliser un ECR pour évaluer les interventions au niveau de la population (contrairement aux interventions au niveau individuel).^{671.672} L'importance des maladies cardiaques chez les femmes est devenue évidente et les différences entre les sexes en matière de prévention des MCV ont suscité des campagnes de sensibilisation spécifiques au sexe dans le but de réduire les disparités entre les sexes dans la recherche et les soins cliniques.

En interprétant cette rubrique, il est important de reconnaître qu'il existe souvent des intérêts particuliers, qui peuvent influencer les décisions politiques en matière de promotion de la santé. Le [matériel supplémentaire](#) de cette rubrique présente des données probantes sur les stratégies au niveau de la population portant sur des interventions spécifiques liées aux facteurs de risque pour l'AP ([rubrique 5.2.1](#)), l'alimentation ([rubrique 5.2.2](#)), le tabagisme et la

consommation de tabac ([rubrique 5.2.3](#)) et la consommation d'alcool ([rubrique 5.2.4](#)).

Les changements de mode de vie au niveau de la population prennent du temps, peuvent être coûteux et doivent être maintenus dans le temps. En outre, les bénéfices peuvent être lents à se manifester ; toutefois, ils persistent à long terme et améliorent la qualité de vie et le bien-être liés à la santé.

5.2.1 Activité physique

Veillez consulter la [rubrique 3.1 du matériel supplémentaire](#).

5.2.2 Régime alimentaire

Veillez consulter la [rubrique 3.2 du matériel supplémentaire](#).

5.2.3 Tabagisme et consommation de tabac

Veillez consulter la [rubrique 3.3 du matériel supplémentaire](#).

5.2.4 Alcool

Veillez consulter la [rubrique 3.4 du matériel supplémentaire](#).

5.3 Environnement, pollution atmosphérique et les changements climatiques

La pollution atmosphérique contribue à la mortalité et à la morbidité. Elle augmente spécifiquement le risque de maladies respiratoires et cardiovasculaires, notamment les maladies coronariennes, l'hypertension artérielle, les arythmies et les arrêts cardiaques, les maladies cérébro-vasculaires et les thrombo-embolies veineuses.^{158.673.674} La perte d'espérance de vie due à la pollution de l'air ambiant a été estimée à 2,9 ans, ce qui représente une surmortalité mondiale estimée à 8,8 millions de personnes par an.¹⁵⁹ Les mécanismes plausibles par lesquels la pollution atmosphérique est liée aux MCV comprennent la promotion de l'athérosclérose, l'inflammation, la thrombose, le dysfonctionnement vasculaire systémique, la fibrose myocardique, les changements épigénétiques et les interactions avec les facteurs de risque traditionnels.¹⁵⁸ Les sources importantes de particules fines sont le trafic routier, les centrales électriques et le chauffage industriel et résidentiel au fioul, au charbon et au bois. Les principaux composants de la pollution de l'air extérieur sont les MP en suspension dans l'air (particules grossières de 2,5 à 10 µm, particules fines <2,5 µm (MP2,5) et particules ultrafines <0,1 µm de diamètre) et les polluants gazeux tels que l'ozone, le dioxyde d'azote, les composés organiques volatils, le monoxyde de carbone et le dioxyde de soufre, produits principalement par la combustion de combustibles fossiles.^{158.675} Jusqu'à un tiers des Européens vivant

dans des zones urbaines sont exposés à des niveaux dépassant les normes européennes de qualité de l'air. La Commission européenne a publié un ensemble de mesures à mettre en œuvre d'ici à 2030. Ces mesures visent à réduire les émissions nocives provenant du trafic, des centrales énergétiques et de l'agriculture. La pollution de l'air intérieur et l'exposition au bruit doivent également être soulignées. La pollution atmosphérique domestique, telle que celle produite par la combustion de la biomasse, est responsable de plus de 3 millions de décès dans le monde.³⁸ L'OMS estime que 30 % de la population européenne est exposée à des niveaux de bruit nocturnes supérieurs à 55 dB.¹⁶¹ Ces niveaux ont été associés à l'HTA, à l'artériosclérose, aux maladies coronariennes, à la mortalité cardiovasculaire et aux accidents vasculaires cérébraux. Il convient de noter que les efforts visant à réduire l'exposition au bruit n'ont pas encore prouvé leur effet bénéfique sur la santé.¹⁶¹ La mesure dans laquelle les expositions environnementales dans le sol et l'eau contribuent aux MCV a également été établie.¹⁵⁷ Des interventions visant à réduire cette pollution sont nécessaires, notamment des réglementations sur les usines et des contrôles de l'eau potable.¹⁵⁷ Les associations de patients et les professionnels de la santé ont un rôle important à jouer pour soutenir les initiatives en matière d'éducation et de politique. Des informations sur le comportement des patients lors des pics de smog sont nécessaires. Les incitations économiques, telles que la réduction des taxes sur les voitures électriques et hybrides, peuvent contribuer à l'amélioration de la qualité de l'air, de même que les incitations encourageant l'utilisation des transports publics. Il convient d'encourager l'aménagement urbain en favorisant la construction de nouvelles maisons et d'écoles dans des zones éloignées des autoroutes et des industries polluantes. La législation sur « l'air pur » qui vise à réduire les émissions de particules, et la promotion des transports publics doivent également être encouragées. L'urgence d'accepter ce qui pourrait apparaître comme des "sacrifices de confort" pour des avantages sanitaires lointains, et les coûts élevés et transitoires de la réorganisation de pans entiers de l'industrie, restent probablement un dilemme majeur pour l'approche basée sur la population. Un exemple de cette législation est le "Green Deal" européen, par lequel l'UE vise à être neutre sur le plan climatique d'ici 2050.

5.3.1 Changement climatique

Le changement climatique résultant de l'utilisation croissante des combustibles fossiles, source majeure de pollution atmosphérique et de gaz à effet de serre, devient une préoccupation majeure en matière de santé publique et d'environnement. Les mesures sociétales visant à réduire ces combustibles et à les

transférer vers des sources renouvelables deviennent urgentes pour réduire la pollution atmosphérique et le changement climatique.⁶⁷⁶ Les décideurs politiques devront également se pencher sur l'impact du régime alimentaire, notamment sur les chaînes de production alimentaire à base de viande non durables à long terme, ainsi que sur l'impact des modes de vie sédentaires sur les variables qui modifient le climat.

5.4 Implications pour la politique de santé publique et la sensibilisation au niveau gouvernemental et non gouvernementale

Veillez consulter la [rubrique 3.5 du matériel supplémentaire](#).

6 Gestion spécifique de risque des maladies cardiovasculaires

Cette rubrique traite la prévention des MCV dans des contextes cliniques spécifiques. Un nombre important de patients présentent déjà de telles comorbidités, qui les exposent à un risque supplémentaire. Les principes généraux de la modification du mode de vie et du traitement des principaux facteurs de risque sont exposés dans la [rubrique 4](#). Dans cette rubrique, seuls les aspects spécifiques à la maladie sont ajoutés.

6.1 Coronaropathies

La prise en charge aiguë des syndromes coronariens en fonction de la maladie est couverte en détail dans les guidelines récentes.⁶⁷⁷⁻⁶⁸⁰ En ce qui concerne le traitement antithrombotique, la double thérapie antiplaquettaire (DAPT) pendant 12 mois, de préférence avec le prasugrel ou le ticagrelor, est le traitement antithrombotique standard après un SCA.⁶⁸¹⁻⁶⁸³ Les données sont contradictoires quant à savoir si le prasugrel est préférable au ticagrelor.^{684,685} Une durée de 6 mois de DAPT après un SCA est généralement trop courte,⁶⁸⁶ mais peut être envisagée chez certains patients à haut risque hémorragique. Chez les patients atteints de syndromes coronariens chroniques (SCC) qui subissent une ICP élective, la durée standard de la DAPT est de 6 mois, mais il est possible de la raccourcir à 1 - 3 mois lorsque le risque hémorragique est très élevé.⁶²² Le clopidogrel est l'inhibiteur P2Y12 de choix, mais le prasugrel et le ticagrelor peuvent être envisagés après des interventions complexes.⁶²² Une DAPT prolongée (>12 mois) après une ICP pour SCA ou SCC est une option pour les patients qui tolèrent bien la DAPT et qui présentent des caractéristiques de risque ischémique élevé.^{687,688} Chez les patients atteints de SCA stable, l'inhibition de la double voie par le rivaroxaban à faible dose (2,5 mg b.i.d.) et l'aspirine a amélioré les résultats CV au prix d'un plus grand nombre

Recommandations pour les patients atteints de coronaropathies

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
L'aspirine 75 - 100 mg par jour est recommandée pour les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde ou une revascularisation. ⁶¹⁹	I	A
L'aspirine 75 à 100 mg par jour peut être envisagée chez les patients sans antécédent d'infarctus du myocarde ou de revascularisation, mais avec des preuves définitives de coronaropathie à l'imagerie. ⁶²²	IIb	C
Dans les SCA, une DAPT avec un inhibiteur P2Y12 en plus de l'aspirine est recommandée pendant 12 mois, sauf en cas de contre-indications telles qu'un risque hémorragique excessif. ⁶⁸¹⁻⁶⁸³	I	A
Chez les patients atteints de SCC, le clopidogrel à 75 mg par jour est recommandé, en plus de l'aspirine, pendant 6 mois après la pose d'un stent coronaire, quel que soit le type de stent, sauf si une durée plus courte (1-3 mois) soit indiquée en raison du risque ou de la survenue d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital. ⁶²²	I	A
L'ajout d'un second médicament antithrombotique (un inhibiteur de P2Y12 ou rivaroxaban à faible dose) à l'aspirine pour la prévention secondaire à long terme doit être envisagée chez les patients présentant un risque élevé d'événements ischémiques et sans risque hémorragique élevé. ^{83,622,687-689}	IIa	A
L'ajout d'un second médicament antithrombotique à l'aspirine pour la prévention secondaire à long terme peut être envisagée chez les patients présentant un risque modéré d'événements ischémiques et sans risque hémorragique élevé. ^{83,622,687-689}	IIb	A
Les IEC (ou les ARA) sont recommandés si un patient présente d'autres affections (ex. IC, HTA ou DS). ⁶²²	I	A
Les bêta-bloquants sont recommandés chez les patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche ou une IC systolique. ⁶²²	I	A
Chez les patients atteints d'une MCVAS établie, un traitement oral hypolipidémiant avec un objectif final de LDL-C de <1,4mmol/L (55 mg/dL) et une réduction de plus de 50 % du LDL-C par rapport à la valeur initiale est recommandé.	I	A

ARA : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine 2 ;
DAPT : Double Thérapie Antiplaquettaire ; **DS** : Diabète Sucré ; **HTA** : Hypertension Artérielle ; **IC** : Insuffisance Cardiaque ; **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
LDL-C : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ;
MCVAS : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **SCA** : Syndrome coronarien aigu ; **SCC** : Syndrome Coronarien Chronique

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

d'événements hémorragiques majeurs que l'aspirine seule.⁸³

Sur la base de ce qui précède, et conformément aux guidelines de la SCC,⁶²² l'ajout d'un second médicament antithrombotique (inhibiteur de P2Y12 ou rivaroxaban à faible dose) à l'aspirine pour la prévention secondaire à long terme devrait être envisagé pour les patients qui présentent un risque ischémique élevé et qui n'ont pas de risque hémorragique élevé. Elle peut également être envisagée chez les patients présentant un risque ischémique modéré et ne présentant pas de risque hémorragique élevé, mais les bénéfices sont moindres.⁶²² On trouvera plus de détails sur les options de traitement antithrombotique dans les Guidelines de l'ESC pour la SCC.⁶²²

La prise en charge de la dyslipidémie et de l'hypertension chez les patients atteints de SCC est abordée dans les rubriques 4.6 et 4.7, respectivement. Pour les inhibiteurs de l'ECA (ou les ARA) et les bêtabloquants, voir également les guidelines 2019 de l'ESC pour le diagnostic et la prise en charge de la SCC.⁶²²

6.2 Insuffisance cardiaque

La prise en charge de l'IC vise à améliorer la mortalité, le taux d'hospitalisation et la qualité de vie.⁶⁹⁰ Pour y parvenir, les programmes de prise en charge multidisciplinaire et le suivi structuré avec l'éducation du patient, l'optimisation du traitement médical, l'utilisation de la télésanté, les changements de mode de vie, le soutien psychosocial et un meilleur accès aux soins sont fondamentaux.⁶⁹¹⁻⁶⁹⁴ En ce qui concerne la gestion des facteurs de risque de MCV, des règles de base similaires s'appliquent aux personnes atteintes d'IC et aux autres. Cependant, dans l'IC, un faible taux de cholestérol^{695,696} et un faible poids corporel sont associés à une mortalité accrue.^{697,698} L'instauration d'un traitement hypolipidémiant n'est pas recommandée chez les patients atteints d'IC en l'absence d'indications convaincantes pour son utilisation.³ Alors qu'une perte de poids non intentionnelle est associée à un pronostic plus défavorable, quel que soit l'IMC de départ, les effets d'une perte de poids intentionnelle restent peu clairs. À l'inverse, un entraînement régulier à l'exercice (en particulier des exercices combinés d'aérobic et de résistance) améliore l'état clinique de tous les patients atteints d'IC^{650,699,700} et améliore le poids des MCV et le pronostic de l'ICFe.^{700,701} Il est recommandé de dépister les comorbidités CV et non CV chez tous les patients atteints d'IC ; si elles sont présentes, elles doivent être traitées.⁶⁹⁰ Ces maladies comprennent la coronaropathie, l'HTA, les troubles lipidiques, le diabète, l'obésité, la cachexie et la sarcopénie, les troubles thyroïdiens, l'IRC, l'anémie, la carence en fer et l'apnée du sommeil.⁶⁹⁰

Recommandations concernant les interventions pharmacologiques et non pharmacologiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique (NYHA 2-4) a fraction d'éjection réduite (FEVG <40 %) qui ont des bénéfices prouvés sur les résultats cliniques en considérant la morbidité et la mortalité cardiaque

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Il est recommandé que les patients atteints d'IC s'inscrivent dans un programme complet de RC afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC. ^{c 691-694}	I	A
La RCBE est recommandée chez les patients symptomatiques stables atteints d'ICFEr afin de réduire le risque d'hospitalisation liée à l'IC. ^{700.701}	I	A
Il est recommandé de dépister les patients atteints d'IC pour détecter les comorbidités CV et non CV qui, si elles sont présentes, doivent être traitées, à condition que des interventions sûres et efficaces existent, non seulement pour soulager les symptômes mais aussi pour améliorer le pronostic. ^c	I	A
Un IEC est recommandé, en plus d'un bêta-bloquant et d'un ARM, pour les patients présentant une ICFEr symptomatique afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC. ⁷⁰²⁻⁷⁰⁵	I	A
Un bêta-bloquant est recommandé, en plus d'un IEC (ou un ARNI) et un ARM, pour les patients présentant une ICFEr stable et symptomatique afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC. ⁷¹¹⁻⁷¹⁷	I	A
Un ARM est recommandé pour les patients présentant une ICFEr déjà traités par un IEC (ou un ARNI) et un bêtabloquant, afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC. ^{718.719}	I	A
Le sacubitril/valsartan est recommandé pour remplacer un IEC pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès chez les patients atteints d'ICFEr. ^{707.730}	I	B
Un ARA est recommandé pour réduire le risque d'hospitalisation due à l'IC ou de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients symptomatiques atteints d'ICFEr qui ne peuvent pas tolérer un IEC et/ou un ARNI (les patients doivent également recevoir un bêta-bloquant et un ARM). ⁷⁰⁶	I	B
La dapagliflozine ou l'empagliflozine sont recommandées, en plus d'un traitement optimal composé d'un IEC (ou ARNI), d'un bêta-bloquant et d'un ARM, pour les patients atteints d'ICFEr pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC. ^{600.601.730}	I	A
Le Vericigat peut être envisagé chez les patients atteints d'une ICFEr symptomatiques qui ont connu une aggravation de l'IC malgré un traitement par un IEC (ou un ARNI), d'un bêta-bloquant et d'un ARM, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC ou de décès CV. ⁷²²	IIb	B

Les diurétiques sont recommandés chez les patients atteints d'ICFEr présentant des signes et/ou des symptômes de congestion afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC.^{723.724}

L'ivabradine doit être envisagée chez les patients symptomatiques ayant une FEVG ≤35%, en rythme sinusal et avec une fréquence cardiaque au repos ≥70 bpm malgré un traitement bêta-bloquant à une dose fondée sur des données probantes (ou dose maximale tolérée inférieure), d'un IEC (ou d'un ARNI) et d'un ARM, pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC ou de décès d'origine CV.⁷²⁵

L'ivabradine doit être envisagée chez les patients symptomatiques ayant une FEVG ≤35%, en rythme sinusal, et avec une fréquence cardiaque au repos ≥70 bpm., qui ne peuvent pas tolérer ou ont des contre-indications pour un bêta-bloquant afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC ou de décès CV. Les patients doivent également recevoir un IEC (ou un ARNI) et un ARM.⁷²⁶

L'hydralazine et le dinitrate d'isosorbide devraient être envisagés chez les patients noirs auto-identifiés avec une FEVG ≤35% ou une FEVG <45% combinée avec une dilatation du ventricule gauche en classe III-IV de NYHA malgré un traitement avec un IEC (ou un ARNI), un bêtabloquant, et un ARM, afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC.⁷³¹

L'hydralazine et le dinitrate d'isosorbide peuvent être envisagés chez les patients atteints d'ICFEr symptomatique et qui ne peuvent pas tolérer les IEC, les ARA ou les ARNI (ou s'ils sont contre-indiqués), afin de réduire le risque de décès.⁷²⁸

La digoxine peut être envisagée chez les patients présentant une ICFEr symptomatique en rythme sinusal malgré un traitement par un IEC (ou un ARNI), un bêtabloquant et un ARM, afin de réduire le risque d'hospitalisations (toutes causes confondues et IC).⁷²⁹

ARA : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine ;
ARM : Antagoniste Des Récepteurs Minéralocorticoïde ;
ARNI : Inhibiteur Du Récepteur De L'angiotensine - Néprilysine ; **bpm** : Battements Par Minute ; **CV** : Cardiovasculaire ; **FEVG** : Fraction D'éjection Du Ventricule Gauche ; **IC** : Insuffisance Cardiaque ; **ICFEr** : Insuffisance Cardiaque à Fraction D'éjection Réduite ; **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; **NYHA** : New York Heart Association ; **RCBE** : Réhabilitation Cardiaque Basée Sur L'exercice ; **VG** : Ventricule Gauche.

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

^cAppliquer sur tous les patients atteints d'IC, peu importe la FEVG

I	C
IIa	B
IIa	C
IIa	B
IIb	B
IIb	B

Chez les patients souffrant d'ICF_{Er} symptomatique, les antagonistes neurohormonaux [IEC,⁷⁰²⁻⁷⁰⁵ ARA,⁷⁰⁶ inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI),⁷⁰⁷⁻⁷¹⁰ bêtabloquants⁷¹¹⁻⁷¹⁷ et antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)⁷¹⁸⁻⁷¹⁹] améliorent la survie et réduisent le risque d'hospitalisation liée à l'IC.⁶⁹⁰ Ces médicaments réduisent également le risque d'événements CV chez les patients atteints d'ICF_{Er} symptomatique.⁷⁰²⁻⁷¹⁹ Il est important de noter que ces médicaments doivent être augmentés jusqu'aux doses maximales tolérées, qui peuvent être différentes pour les hommes et les femmes, en particulier chez les patients récemment sortis d'une hospitalisation pour IC.^{690.720.721}

Les inhibiteurs du SGLT2 (actuellement la dapagliflozine et l'empagliflozine) ajoutés au blocage neurohormonal réduisent le risque de décès d'origine CV et d'aggravation de l'IC chez les patients atteints d'ICF_{Er} symptomatique, avec ou sans DS,^{600.601} et sont recommandés pour tous les patients atteints d'ICF_{Er} symptomatique déjà traités par un IEC (ou un ARNI), un bêtabloquant et un ARM.

Récemment, un stimulateur des récepteurs solubles de la guanylate cyclase (vericiguat), administré par voie orale en même temps qu'un blocage neurohormonal standard chez des patients symptomatiques atteints d'CF_{Er} ayant récemment été hospitalisés pour une IC, a réduit le composite de décès toutes causes confondues ou d'hospitalisation pour IC.⁷²²

D'autres médicaments apportent des bénéfices supplémentaires modérés chez certains patients atteints d'ICF_{Er} symptomatique. Les diurétiques,^{723.724} l'ivabradine^{725.726} et l'hydralazine^{727.728} doivent être envisagés, et la digoxine⁷²⁹ peut être considérée comme un traitement complémentaire chez certains patients atteints d'ICF_{Er} symptomatique. Certaines de ces thérapies réduisent la morbidité et la mortalité CV (par exemple l'ivabradine). De plus, chez certains patients atteints d'ICF_{Er} symptomatique, il existe des indications pour un défibrillateur cardiaque implantable afin de réduire le risque de mort subite et de mortalité toutes causes confondues, et pour une thérapie de resynchronisation cardiaque afin de réduire la morbidité et la mortalité (pour plus de détails, voir les Guidelines 2021 pour l'IC).⁶⁹⁰

6.3 Maladies vasculaires cérébrales

Les interventions pour les maladies vasculaires cérébrales dépendent du type d'événement ischémique ou hémorragique^{732.733}. Les événements ischémiques sont principalement causés par l'athéromatose, l'embolie cardiaque ou une maladie des petits vaisseaux.⁷³⁴ Les autres mécanismes (par exemple, dissection artérielle, foramen ovale persistant, thrombophilie, maladies héréditaires) sont relativement rares. L'hémorragie intracérébrale est

principalement causée par une angiopathie hypertensive et/ou une angiopathie amyloïde cérébrale.⁷³⁵ Les hémorragies peuvent être précipitées par des hausses de la tension artérielle, l'utilisation d'anticoagulants ou des maladies altérant la coagulation.^{733.735} Chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou d'un AIT, les antithrombotiques préviennent la survenue d'autres événements vasculaires. L'ischémie cardio-embolique, qui survient principalement dans la FA, nécessite une anticoagulation (voir rubriques 3.4.3 et 6.6).^{736.742} En cas de mécanisme non cardio-embolique, les médicaments inhibiteurs plaquettaires sont recommandés.^{619.620.743-753}

Dans les accidents ischémiques cérébraux non cardio-emboliques, l'aspirine est le médicament antithrombotique le plus étudié. L'aspirine 75-150 mg/jour réduit le risque d'accident ischémique cérébral récurrent et d'événements vasculaires graves.^{619.743} Le clopidogrel est légèrement supérieur à l'aspirine.⁶²⁰

Chez les patients présentant un AVC ischémique ou un AIT et une sténose carotidienne ipsilatérale, le ticagrelor ajouté à l'aspirine, comparé à l'aspirine seule, réduit le risque d'AVC ou de décès à 1 mois, sans augmentation des hémorragies graves.⁷⁵⁴ L'ajout d'aspirine au clopidogrel a été associé à une réduction non significative des événements vasculaires majeurs et à une augmentation du risque hémorragique à long terme.⁷⁴⁷⁻⁷⁴⁹ Cependant, chez les patients souffrant d'un AVC ischémique mineur ou d'un AIT, une courte période de DAPT avec de l'aspirine et du clopidogrel est bénéfique.^{750.751} De même, le ticagrelor et l'aspirine par rapport à l'aspirine seule réduit le nombre d'accidents vasculaires cérébraux ou de décès à 30 jours après un accident vasculaire cérébral ischémique léger à modéré ou un AIT non traité par thrombolyse ou thrombectomie. Cependant, la DAPT avec le ticagrelor et l'aspirine n'a pas amélioré l'incidence de l'invalidité et a contribué aux hémorragies graves.⁷⁵⁵

La DAPT avec le dipyridamole et l'aspirine s'est également révélée supérieure à l'aspirine seule.⁷⁴⁴ En revanche, chez les patients souffrant d'un accident ischémique cérébral, le dipyridamole et l'aspirine vs. Clopidogrel seul ont montré des taux similaires d'AVC récurrents, y compris d'AVC hémorragique,⁷⁴⁵ mais plus d'événements hémorragiques majeurs. Chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique non cardio-embolique, les antagonistes de la vitamine K par voie orale ne sont pas supérieurs à l'aspirine et comportent un risque hémorragique plus élevé.^{752.753} En l'absence d'une cause certaine d'ischémie et d'une source cardioembolique occulte présumée (par ex. un AVC embolique de cause indéterminée), ni le dabigatran ni le rivaroxaban ne sont meilleurs que l'aspirine.^{756.757}

Les recommandations concernant la prise en charge de la tension artérielle et des lipides sont conformes

Recommandations pour les patients atteints des maladies vasculaires cérébrales

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Chez les patients ayant subi un événement vasculaire cérébral, l'amélioration des facteurs liés au mode de vie en plus d'une prise en charge pharmacologique appropriée est recommandée. ^{732,733,741}	I	A
Chez les patients souffrant d'un AVC ischémique ou d'un AIT, une prévention avec des antithrombotiques est recommandée ; Le choix de l'antithrombotique dépend du mécanisme de l'événement. L'utilisation d'un antiplaquettaire est recommandée pour les patients présentant un AVC ischémique ou un AIT non cardio-embolique, et l'utilisation d'un anticoagulant est recommandée chez les patients présentant un AVC ischémique ou un AIT cardio-embolique. ^{732,741}	I	A
Chez les patients présentant un AVC ou un AIT ischémique non cardio-embolique, la prévention par l'aspirine seule, ou par le dipyridamole plus aspirine, ou le clopidogrel seul est recommandée. ^{620,743-745}	I	A
Chez les patients présentant un AVC ischémique mineur ^c ou un AIT, la DAPT avec aspirine et clopidogrel ou avec l'aspirine et le ticagrelor, pendant 3 semaines après l'événement aigu doit être envisagée. ^{750,751,755}	Ila	A
Chez les patients ayant subi un AVC ou un AIT et dont la PA est de 140/90mmHg ou plus, il est recommandé d'abaisser la PA. ^{757,766}	I	A

AIT : Accident Ischémique Transitoire ; **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral ; **DAPT** : Double Thérapie Antiplaquettaire ; **PA** : Pression Artérielle.

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

^cAVC ischémique mineur est défini par un score à l'échelle du National Institutes of Health ≤3 ou ≤5 selon l'essai.

aux recommandations générales décrites dans les rubriques 4.6 et 4.7.4. Chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire cérébrale ischémique ou hémorragique et ayant une TA de 140/90mmHg ou plus, la baisse de la TA réduit le risque d'AVC récurrent.^{758,759} Les cibles de tension optimales chez ces patients sont incertaines, tout comme le régime médicamenteux optimal.⁷⁶⁰ La plupart des preuves sont disponibles pour les IEC, les ARA et les diurétiques. Les comorbidités peuvent guider le choix de l'agent antihypertenseur. Chez les patients ayant subi un AVC lacunaire récent, la PAS cible est <130mmHg.⁷⁶¹

Chez les patients victimes d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'un AIT et présentant un taux de LDL-C de 100 à 190 mg/dL, l'atorvastatine à 80 mg/jour réduit l'incidence globale des AVC et des événements CV.⁷⁶²

Un essai récent a soutenu une cible de LDL-C <1,8mmol/L (70 mg/dL).⁵⁰⁸

La mise en évidence de lésions vasculaires cérébrales (par exemple, hyperintensification de la substance blanche, lacunes, ischémie non lacunaire) en l'absence d'antécédents d'AVC est une découverte relativement fréquente en neuro-imagerie, en particulier chez les patients âgés. Une maladie vasculaire cérébrale silencieuse est un marqueur de risque accru d'AVC.^{763,764} L'hypertension artérielle, le diabète et le tabagisme contribuent à ces lésions et doivent être pris en compte. Il n'existe pas d'études portant sur les meilleures options de traitement de l'ischémie cérébrale silencieuse.⁷⁶⁵

6.4 Artériopathies des membres inférieure

L'AOMI symptomatique ou asymptomatique (IBC ≤0,90) est associé à un doublement du taux d'événements coronariens, de mortalité CV et de mortalité totale sur 10 ans.¹²⁵ Dans les 5 ans suivant le diagnostic d'AOMI, 20 % des patients développent un IDM ou un accident vasculaire cérébral, et la mortalité est de 10 à 15 %.⁷⁶⁷

Tous les patients atteints d'AOMI doivent améliorer leur mode de vie et suivre un traitement pharmacologique. L'arrêt du tabac augmente la distance de marche et réduit le risque d'amputation.² Chez les patients atteints de diabète, le contrôle de la glycémie améliore l'état des membres.⁷⁶⁸ Les statines apportent une amélioration modeste de la distance de marche et réduisent le risque d'événements indésirables au niveau des membres.^{769,770}

L'association d'une statine avec l'ézétimibe⁷⁷¹ ou un inhibiteur de PCSK9 a également des effets bénéfiques.⁷⁷² Les inhibiteurs plaquettaires sont utilisés pour prévenir les événements CV généraux et liés aux membres. La stratégie antiplaquettaire optimale n'est toujours pas claire.⁷⁷³ La DAPT est actuellement recommandée uniquement après une intervention (quel que soit le type de stent) pendant au moins 1 mois. Dans l'essai COMPASS (Résultats Cardiovasculaires Pour Les Personnes Utilisant Des Stratégies d'Anticoagulation), le rivaroxaban à faible dose ajouté à l'aspirine chez les patients atteints de MCV avec un IBC <0,90 a réduit non seulement les événements de MCVAS, mais aussi les événements indésirables majeurs des membres, y compris l'amputation (HR 0,54), bien qu'au prix d'un risque plus élevé de saignement majeur.⁷⁷⁴ Ces résultats, combinés aux avantages similaires du rivaroxaban par rapport à la monothérapie à l'aspirine, suggèrent un bénéfice des anticoagulants dans le cadre de l'AOMI. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires. Le traitement antithrombotique optimal est abordé de manière plus détaillée dans les guidelines 2017 de l'ESC/ESVS (Société européenne de chirurgie vasculaire).⁷⁷⁵

Recommandation pour les patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs : meilleure thérapie médicale

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Le sevrage tabagique est recommandé chez tous les patients atteints d'AOMI. ^{29,781}	I	B
Une alimentation saine et l'AP sont recommandées pour tous patients atteints d'AOMI.	I	C
Chez les patients souffrant de claudication intermittente : <ul style="list-style-type: none"> Un entraînement physique supervisé est recommandé.⁷⁸²⁻⁷⁸⁴ 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> L'entraînement à l'exercice non supervisé est recommandé lorsque l'entraînement supervisé n'est pas réalisable ou disponible. 	I	C
Un traitement antiplaquettaire est recommandé chez les patients avec AOMI symptomatique. ^c	I	C
Chez les patients atteints d'AOMI et d'HTA, il est recommandé de contrôler la PA à <140/90mmHg. ^{776,785,786}	I	A
Chez les patients atteints d'AOMI et de diabète, un contrôle strict de la glycémie est recommandé. ⁷⁶⁸	I	A
Les IEC ou les ARA doivent être envisagés comme traitement de première intention chez les patients atteints de MAP et d'HTA. ^{d 575,787}	IIa	B
Chez les patients atteints de DS et d'AOMI chronique symptomatique sans risque hémorragique élevé, une association de rivaroxaban à faible dose (2,5 mg b.i.d.) et d'aspirine (100 mg o.d.) peut être envisagée. ⁷⁷⁴	IIb	B

AOMI : Artériopathie Des Membres Inférieurs ; **AP** : Activité Physique ; **ARA** : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine ; **b.i.d.** : Bis In Die (Deux Fois Par Jour) ; **DS** : Diabète Sucré ; **HTA** : Hypertension Artérielle ; **ICC** : Inhibiteurs des Canaux Calciques ; **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; **MAP** : Maladie Artérielle Périphérique ; **o.d.** : Omni Die (Une Fois Par Jour) ; **PA** : Pression Artérielle.

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

^cLes preuves ne sont pas disponibles pour tous les sites. Lorsque des preuves sont disponibles, des recommandations spécifiques au site vasculaire sont présentées dans les rubriques correspondantes.

^dLes ICC devrait être proposé aux personnes de race noire.

Il est important de noter que chez les patients présentant une AOMI asymptomatique isolé (par exemple, un faible IBC), le traitement antiplaquettaire n'est pas recommandé.⁷⁷⁵ Les recommandations relatives à la gestion de la tension artérielle et des lipides sont conformes aux recommandations générales décrites dans les rubriques 4.6 et 4.7. Les objectifs en matière d'hypertension artérielle sont principalement basés sur l'étude INVEST (Etude Internationale Sur Le Verapamil-SR/Trandolapril).⁷⁷⁶

Une PAS inférieure à 110-120mmHg peut augmenter les événements CV chez les patients atteints d'AOMI.⁷⁷⁶ Les IEC et les ARA réduisent les événements CV chez les patients atteints d'AOMI,^{575,777} et sont préférés (en monothérapie ou dans le cadre d'un traitement d'association).⁷⁷⁸ Les bêta-bloquants ne sont pas contre-indiqués dans les cas d'AOMI légères à modérées car ils n'affectent pas la capacité de la marche ou les événements indésirables des membres,⁷⁷⁹ et réduisent de manière significative les événements coronaires.⁷⁸⁰ Néanmoins, les bêta-bloquants doivent être soigneusement envisagés en cas d'ischémie critique menaçant les membres.

6.5 Insuffisance rénale chronique

L'IRC sévère est associée à un risque très élevé de MCV et est considérée comme un équivalent du risque de MCV (voir la rubrique 3.2). Lorsque le DFG diminue, des facteurs de risque non traditionnels apparaissent et le risque d'événements cardiovasculaires non athérosclérotiques augmente.²⁰⁴ Les essais cliniques excluent souvent les patients dont le DFG est inférieur à 30mL/ min/1,73 m². Chez les patients sous dialyse, les syndromes coronariens peuvent se présenter de manière atypique, et les équivalents de l'angine de poitrine tels que l'essoufflement ou la fatigue sont fréquents.⁷⁸⁸ La gestion standard du risque de MCV est efficace chez les patients sous dialyse, mais les syndromes spécifiques à l'hémodialyse (c'est-à-dire l'hypotension intra-dialytique et l'étourdissement myocardique) associés à la mortalité compliquent le traitement et modifient les résultats.

La classification des risques des patients présentant différents degrés d'IRC est résumée dans le tableau 4. Le traitement par une statine ou une association statine/ézétimibe est recommandé chez les patients atteints d'IRC présentant un risque de MCV suffisamment élevé, mais pas chez ceux traités par une thérapie de remplacement rénal. Cette recommandation repose sur les données de l'étude SHARP (Étude De La Protection Cardiaque Et Rénale), qui a démontré une réduction des événements athérosclérotiques majeurs.⁵²⁵ Les statines doivent être dosées selon un régime d'intensité modérée, compte tenu de l'expérience limitée et des risques associés aux régimes d'intensité élevée.⁵⁴³ L'analyse d'un sous-groupe d'une étude récente avec un inhibiteur de PCSK9 a montré que les bénéfices peuvent s'étendre à ceux qui sont à des stades plus précoces de l'IRC (60-90 ainsi que 30-60mL/min/1,73 m²). Le traitement par un IEC ou un ARA est recommandé chez les patients souffrant de diabète, d'hypertension artérielle et d'albuminurie. Ces médicaments doivent être titrés jusqu'à la dose maximale tolérée (gradation 1B de l'amélioration des

résultats globaux des maladies rénales). Des objectifs individualisés d'HbA1c, allant de 6,5 % à <8,0 % chez les patients atteints de DS et d'IRC non dialysés, sont recommandés en parallèle. Le rôle des inhibiteurs du SGLT2 et des GLP-1RA dans l'IRC associée au DS est abordé dans la rubrique 4.8. La dapagliflozine a montré des effets réno- et cardioprotecteurs prometteurs,⁵⁹⁹ et d'autres études portant sur les inhibiteurs du SGLT2 chez les patients atteints d'IRC sans DS sont en cours.⁷⁹⁰ Globalement, la prise en charge de la coronaropathie chez les patients atteints d'IRC doit tenir compte de la modification de sa présentation clinique dans l'IRC, ainsi que de la comorbidité et des risques d'effets secondaires du traitement. Le traitement des facteurs de risque établis est souvent sous-optimal chez les patients atteints d'IRC.

Recommandations pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique : meilleure thérapie médicale^a

Recommandations	Classe ^b	Niveau ^c
Un traitement avec un IEC ou un ARA est recommandé chez les patients souffrant de diabète, d'hypertension artérielle et d'albuminurie. Ces médicaments doivent être augmentés jusqu'à la dose approuvée la plus élevée qui est tolérée.	I	B
Un inhibiteur du SGLT2 ayant des effets bénéfiques prouvés doit être envisagé pour la prévention de la détérioration rénale et de la mortalité chez les patients atteints d'IRC. ⁵⁹⁹	Ila	B
L'association d'un IEC et d'un ARA n'est pas recommandé	III	C

ARA : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine ; **DS** : Diabète Sucré ; **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **SGLT2** : Co-transporteur Sodium-Glucose De Type 2.

^aLes recommandations relatives à la prise en charge de l'IRC chez les patients atteints de DS figurent à la rubrique 4.8.

^bClasse de recommandation.

^cNiveau de preuve.

6.6 Fibrillation atriale

Le parcours holistique simple : Meilleure Prise En Charge de Fibrillation Atriale " Atrial fibrillation Better Care " (ABC) (" A " = Anticoagulation/Éviter l'AVC ; " B " = Meilleure prise en charge des symptômes ; " C " = Optimisation de l'état cardiovasculaire et de la comorbidité) rationalise les soins intégrés des patients souffrant de FA.²¹⁵ Le parcours ABC réduit le risque de décès toutes causes confondues et le risque composite d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie majeure, de décès d'origine CV, ou de première hospitalisation,⁷⁹¹ ainsi que les taux d'événements CV^{792,793} et les coûts de santé.⁷⁹⁴

La composante " C " de la voie ABC fait référence à l'identification et à la prise en charge des maladies con-

comitantes, des facteurs de risque cardio-métabolique et des facteurs liés à un mode de vie malsain. Le traitement des conditions sous-jacentes améliore le contrôle du rythme dans la FA et l'IC persistantes.²¹⁶ Chez les patients obèses, la réduction du poids prévient les récives et les symptômes de la FA.⁷⁹⁵⁻⁸⁰² Étant donné que l'HTA précipite la FA, le traitement de l'HTA est obligatoire. L'excès d'alcool est un facteur de risque de FA incidente,^{803,804} et l'abstinence réduit les récives de FA chez les buveurs réguliers.⁷⁹⁸ De nombreuses études ont démontré les effets bénéfiques de l'exercice modéré/de l'AP.⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁷ L'incidence de la FA semble toutefois être augmentée chez les athlètes d'élite, principalement en relation avec les sports d'endurance.⁸⁰⁸⁻⁸¹¹

Recommandations pour les interventions sur le mode de vie et la gestion des facteurs de risques et des maladies concomitantes chez les patients atteints de fibrillation atriale²¹⁵

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
L'identification et la prise en charge des facteurs de risque et des maladies concomitantes sont recommandées comme une partie intégrante du traitement. ⁷⁹⁵	I	B
La modification d'un mode de vie malsain et la thérapie ciblée des affections intercurrentes sont recommandées pour réduire la charge de FA et la gravité des symptômes. ^{216,795-802}	I	B
Il est recommandé de veiller à un bon contrôle de la PA chez les patients souffrant de FA et d'hypertension artérielle afin de réduire les récives de FA et le risque d'AVC et d'hémorragie. ^{800,801}	I	B
Chez les patients obèses souffrant de FA, la perte de poids et la prise en charge des autres facteurs de risque doivent être envisagée pour réduire l'incidence, la progression, les récives et les symptômes de FA. ⁷⁹⁵⁻⁷⁹⁷	Ila	B
Des conseils et une prise en charge pour éviter l'excès d'alcool doivent être envisagés pour la prévention de la FA et chez les patients souffrant de FA qui envisagent un traitement anticoagulant oral. ^{798,803,804}	Ila	B
L'AP doit être envisagée pour aider à prévenir l'incidence ou la récive de la FA, à l'exception de l'exercice d'endurance excessif, qui peut favoriser la FA. ⁸⁰⁵⁻⁸¹²	Ila	C
La prise en charge optimale du SAOS peut être envisagée pour réduire l'incidence, la progression, les récives et les symptômes de FA. ⁸¹³⁻⁸¹⁶	Ilb	C

AP : Activité Physique ; **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral ; **FA** : Fibrillation auriculaire ; **SAOS** : Syndrome D'apnées Obstructives Du Sommeil

^aClasse de recommandation.

^bNiveau de preuve.

Les patients doivent être encouragés à pratiquer un exercice d'intensité modérée et à rester physiquement actifs pour prévenir l'incidence ou la récurrence de la FA, mais à éviter les exercices d'endurance excessifs. La RC est un programme universellement recommandé pour les patients ayant subi un SCA et/ou une revascularisation, ainsi que pour les patients atteints d'IC.^{639,640,655} Les avantages de la RCBE sont plus incertains chez les patients souffrant de FA, mais la RC reste recommandée chez les patients présentant les indications susmentionnées.⁸¹² La ventilation par PPC peut améliorer le contrôle du rythme et atténuer les récurrences de FA chez les patients atteints de SAOS.⁸¹³⁻⁸¹⁶ Le contrôle intensif de la glycémie n'affecte pas le taux d'apparition de la FA.⁸¹⁷ Un contrôle optimal de la glycémie pendant les 12 mois précédant l'ablation de la FA réduit toutefois la récurrence de la FA après l'ablation.⁸¹⁸ Tous les patients souffrant d'IC et de FA doivent recevoir un traitement de l'IC conforme aux Guidelines.

6.7 Multimorbidité

La population des adultes âgés augmente rapidement et la survie après une MCV aiguë s'est améliorée,⁸²⁰ ce qui entraîne un nombre croissant de patients âgés atteints de MCV et de multimorbidité.^{821,822} Cette évolution est associée à des coûts de santé élevés,^{823,824} à des résultats moins bons, à des taux de réadmission plus élevés,⁸²⁵ et à la mortalité.⁸²⁶ Jusqu'à 70 % des patients d'âge ≥ 70 ans présentent au moins une maladie CV et deux tiers d'entre eux présentent également des comorbidités non-CV. La multimorbidité est importante chez les patients atteints de MCV.⁸²³

Les principales affections CV chez les patients d'âge > 60 ans sont l'HTA, l'hyperlipidémie, les cardiopathies ischémiques, l'arythmie, le diabète et les maladies coronariennes.⁸²³ D'autres comorbidités fréquentes sont l'anémie et l'arthrite. La malvoyance, les problèmes de dos et de cou, l'ostéoarthrite, la BPCO, la dépression et le cancer sont les comorbidités non-CV les plus fréquentes chez les patients atteints de MCV. La plupart des études n'ont révélé aucune différence entre les sexes quant au nombre de comorbidités. Cependant, les hommes ont plus de comorbidités CV et les femmes ont plus de comorbidités non-CV (en particulier plus de dépression).^{822,826,827}

Jusqu'à présent, les Guidelines pour le traitement des MCV se sont principalement concentrées sur les MCV uniques. Chez les patients multimorbides, l'application d'un guide unique pour une seule MCV est souvent impossible, car la concurrence thérapeutique est très répandue (22,6 %)⁸²⁰ et le traitement d'une affection peut aggraver une affection coexistante.

Les défis de la gestion des MCV et de la multimorbidité sont les interactions entre les maladies, entre maladies et médicaments et entre les médicaments.⁸²⁰ En outre, la pharmacocinétique peut être différente chez les patients présentant des comorbidités, et l'espérance de vie doit être prise en compte lors de l'introduction d'un nouveau médicament. Une approche fondée sur la valeur doit toujours être discutée et proposée lorsque cela est possible.⁸²⁰ Le bénéfice supplémentaire d'un médicament lorsqu'il est ajouté à un régime déjà complexe est souvent incertain.⁸²⁸ De plus, les soins aux patients atteints de MCV multimorbides sont souvent fragmentés et dispensés par plusieurs prestataires, ce qui complique la prise de décision et l'adhésion au traitement recommandé.⁸²⁰

Les patients atteints de MCV multimorbides ont été sous-représentés dans la plupart des essais cliniques qui sous-tendent les Guidelines. Des essais incluant des patients atteints de multimorbidité et des critères d'évaluation importants pour les patients, des essais pragmatiques et l'utilisation de registres et de big data pourraient aider à déterminer comment optimiser le traitement et les soins des patients atteints de MCV et de multimorbidité.⁸²⁰

Il existe un argument en faveur d'un changement de paradigme pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires multimorbides, qui passerait d'une approche centrée sur la maladie à une approche centrée sur le patient, en accordant une place centrale aux objectifs primordiaux des patients en matière de soins.⁸²⁸ La question "Qu'est-ce qui vous importe ?" devrait être la question centrale, au lieu de "Quel est le problème ?"

Les soins centrés sur le patient doivent inclure l'évaluation des préférences des patients, l'interprétation des preuves et leur application au patient spécifique, la prise en compte du pronostic global, y compris l'espérance de vie, l'état fonctionnel et la qualité de vie, ainsi que la faisabilité clinique. L'adhésion au traitement, la survenue d'effets indésirables des médicaments, le fardeau économique et le stress vécu par les soignants doivent être pris en compte lors de l'optimisation des thérapies et des plans de soins où l'on insiste sur l'adhésion aux médicaments essentiels et où l'on arrête les médicaments non essentiels.⁸²⁸

En outre, la planification avancée des soins doit être initiée tôt.

Des équipes multidisciplinaires et une collaboration étroite entre les agents de soins primaires et les spécialistes sont nécessaires. Enfin, des systèmes automatisés d'aide à la décision pour la multimorbidité et les MCV pourraient aider à aligner les données pertinentes et à prendre des décisions adéquates.⁸²⁹

7 Messages clés

Facteurs de risque et classification des risques

- Les principaux facteurs de risque de MCVAS sont le cholestérol, la tension artérielle, le tabagisme, le diabète et l'adiposité.
- Les facteurs de risque sont traités par étapes afin d'atteindre les objectifs ultimes du traitement chez les personnes apparemment en bonne santé, les patients atteints de MCVAS et les patients souffrant de diabète.
- Le risque de MCV à 10 ans est estimé chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de 40 à 69 ans avec SCORE2, et chez les personnes âgées de ≥ 70 ans avec SCORE2-OP.
- Des seuils de risque de MCV à 10 ans spécifiques à l'âge, ainsi que la prise en compte des modificateurs de risque, de la fragilité, des comorbidités, du risque de MCV au cours de la vie, du bénéfice du traitement, de la poly médication et des préférences du patient, guident les décisions thérapeutiques en matière de traitement lipidique et de PA.
- Il existe plusieurs façons de communiquer le risque (résiduel) de MCV, et cela doit être adapté à chaque patient.

Modificateurs de risque

- Le stress psychosocial est associé au risque de MCVAS.
- Les scores de risque actuels peuvent sous-estimer ou surestimer le risque de MCV dans différents groupes de minorités ethniques.
- Le scoring CAC est la modalité d'imagerie la mieux établie pour améliorer la stratification du risque de MCV.
- La fragilité est un facteur de risque fonctionnel de morbidité et de mortalité tant CV que non CV.
- L'évaluation de la fragilité n'est pas une méthode pour déterminer l'éligibilité à un traitement particulier, mais sert plutôt à établir un plan de soins individualisé avec des priorités prédéfinies.
- Il convient de s'enquérir systématiquement des antécédents familiaux et, en cas d'antécédents familiaux positifs de MCVAS prématurée, il faut procéder à une évaluation complète du risque de MCV.
- Les données actuelles ne justifient pas l'utilisation de scores de risque génomique dans l'évaluation du risque de MCV en prévention primaire.
- Le développement et le pronostic des MCVAS sont liés à des gradients sociaux.
- La pollution atmosphérique est fortement associée aux MCVAS.
- Les biomarqueurs circulants et urinaires supplémentaires ne devraient pas être mesurés de manière systématique.
- Évaluer le risque de MCV chez les personnes souffrant d'obésité.

Affections cliniques

- L'IRC est un facteur de risque indépendant de MCVAS, et la MCVAS est la principale cause de décès dans l'IRC.
- Une réduction à court terme de l'albuminurie d'environ 30 % au début de l'inhibition du SRAA est associée à une amélioration des résultats CV et rénaux.
- De même, les inhibiteurs du SGLT2 sont associés à des avantages à long terme en matière de risques CV et rénaux.
- La FA est associée à un risque accru de décès et à un risque accru de MCV.
- L'IC ischémique constitue la manifestation clinique la plus avancée de l'athérosclérose dans le myocarde.
- Le diagnostic d'une IC manifeste, ainsi que la présentation asymptomatique d'un dysfonctionnement du ventricule gauche, augmentent le risque d'événements CV (infarctus du myocarde, AVC ischémique, décès d'origine CV).
- Il existe un chevauchement entre le cancer et les facteurs de risque CV ; le risque CV chez les patients atteints de cancer dépend à la fois de la toxicité CV des traitements et de facteurs liés au patient.
- Les signes ou symptômes de dysfonctionnement cardiaque doivent être surveillés avant, périodiquement pendant et après le traitement.
- L'exercice physique doit être fortement conseillé, en particulier l'exercice aérobie, pour prévenir la cardiotoxicité.
- La BPCO est un facteur de risque majeur de MCV, en particulier de MCVAS, d'AVC et d'IC.
- Les patients atteints de BPCO sont sujets aux arythmies (FA et tachycardie ventriculaire) et à la mort cardiaque subite.
- Tous les patients atteints de BPCO doivent faire l'objet d'un examen de dépistage des MCV.
- Les médicaments courants contre la BPCO sont généralement sûrs en termes d'effets indésirables CV.
- Les états inflammatoires chroniques augmentent le risque de MCV.
- L'infection par le VIH est associée à un risque accru d'AOMI et de MCV.
- Il existe une association entre les infections par la grippe et la parodontite et les MCVAS.
- La migraine, en particulier la migraine avec aura, est un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral et de cardiopathie ischémique.
- Le risque d'AVC ischémique chez les sujets souffrant de migraine avec aura est amplifié par l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés et le tabagisme.

- Un sommeil non réparateur et une durée de sommeil qui varie significativement par rapport à la durée optimale de 7 heures sont associés à un risque CV accru.
- Les troubles mentaux sont fréquents dans la population générale (prévalence sur 12 mois de 27 %) et sont associés à une surmortalité.
- L'apparition d'une MCV multiplie par 2,2 le risque de troubles mentaux, ce qui entraîne un pronostic plus défavorable.
- Certains troubles mentaux - même les symptômes d'anxiété et de dépression - sont associés à l'apparition de MCV et à un pronostic plus défavorable chez les personnes souffrant déjà de MCV (coronaropathie, hypertension artérielle, FA, IC).
- La surmortalité est principalement due à des facteurs de risque liés au comportement (par exemple, la dépendance au tabac) et à une capacité d'autogestion altérée (par ex. l'adhésion au traitement).
- La NASH est associée à d'autres facteurs de risque cardio-métaboliques.
- Les patients atteints de NASH doivent être évalués pour d'autres facteurs de risque cardio-métabolique.
- Affections spécifiques au sexe :
 - La prééclampsie et l'HTA gravidique sont associées à un risque plus élevé de MCV.
 - Le syndrome des ovaires polykystiques confère un risque significatif de développement futur du diabète.
 - La dysfonction érectile est associée à des événements CV futurs et à la mortalité chez les hommes.
 - Le risque de MCV doit être évalué chez les hommes souffrant de DE.
 - L'interrogation sur la DE devrait être une procédure standard dans l'évaluation de routine du risque CV chez les hommes.
- Lorsque les modifications du régime alimentaire et de l'AP, ainsi que d'autres interventions conventionnelles et non invasives, n'aboutissent pas, la chirurgie bariatrique doit être envisagée pour les personnes à haut risque.
- Des médicaments contre l'obésité ayant des effets protecteurs sur les MCVAS peuvent également être envisagés.
- Les patients souffrant de troubles mentaux présentent des risques liés au mode de vie nettement accrus qui doivent être reconnus et traités.
- Les soins de santé mentale améliorent les symptômes de stress et la qualité de vie, réduisent le risque de suicide et peuvent améliorer les résultats CV.
- Le traitement des patients atteints de MCVAS et souffrant de troubles mentaux nécessite une coopération et une communication interdisciplinaires.
- L'arrêt du tabac réduit rapidement le risque de maladie cardiovasculaire et constitue la stratégie la plus rentable pour la prévention des MCVAS.
- Il existe des preuves solides en faveur des interventions assistées par médicaments : NRT, bupropion, varénicline et médicaments en association. Les plus efficaces sont l'assistance par la pharmacothérapie et le suivi.
- Plus c'est bas, mieux c'est : l'effet du LDL-C sur le risque de MCV semble être déterminé à la fois par le niveau de départ et par la durée totale d'exposition au LDL-C.
- L'abaissement du taux de LDL-C à l'aide de statines, d'ézétimibe et, -si nécessaire et rentable- d'inhibiteurs de la PCSK9, diminue le risque de MCVAS proportionnellement à la réduction absolue du taux de LDL-C obtenue.
- Lorsqu'il n'est pas possible d'atteindre les objectifs de LDL-C en fonction du niveau de risque, il faut chercher à réduire le LDL-C de $\geq 50\%$ et ensuite s'efforcer de réduire les autres facteurs de risque dans le cadre d'un processus de décision partagé avec le patient.
- En cas de suspicion d'HTA, le diagnostic doit être confirmé par des mesures répétées de la pression artérielle au cabinet médical lors de différentes visites, ou par une MAPA ou une mesure de PA à domicile.
- Les interventions sur le mode de vie sont indiquées pour tous les patients souffrant d'HTA et peuvent retarder la nécessité d'un traitement médicamenteux ou compléter l'effet hypotenseur du traitement médicamenteux.
- Un traitement médicamenteux abaissant la PA est recommandé chez de nombreux adultes lorsque la

Facteurs de risque et interventions au niveau individuel

- L'AP régulière est un pilier de la prévention des MCVAS.
- L'AP aérobique, associée à des exercices de résistance et à la réduction du temps sédentaire, est recommandée pour tous les adultes.
- Une alimentation saine réduit le risque de MCV et d'autres maladies chroniques.
- Le passage d'un mode d'alimentation plus animal à un mode d'alimentation végétal peut réduire les MCV.
- L'atteinte et le maintien d'un poids sain grâce à des changements de mode de vie ont des effets favorables sur les facteurs de risque (TA, lipides, métabolisme du glucose) et réduisent le risque de MCV.

PA au cabinet est $\geq 140/90$ mmHg et chez tous les adultes lorsque la PA est $\geq 160/100$ mmHg.

- Les objectifs de traitement de la PA sont plus bas que dans les précédentes Guidelines de l'ESC sur la prévention des MCV pour tous les groupes de patients, y compris les patients âgés indépendants.
- Il est recommandé d'utiliser plus largement l'association médicamenteuse à un seul comprimé pour réduire la mauvaise observance du traitement de la PA.
- Un algorithme simple de traitement médicamenteux devrait être utilisé pour traiter la plupart des patients, basé sur l'association d'un antagoniste du système rénine-angiotensine (ARA) avec un inhibiteur calcique (ICC) ou un diurétique de type thiazidique, ou les trois. Les bêta-bloquants peuvent également être utilisés lorsqu'il y a une indication prévue par les Guidelines.
- De nombreux patients hypertendus présentent un risque suffisant pour bénéficier d'un traitement par statine en prévention primaire. Le traitement antiplaquettaire est indiqué pour la prévention secondaire.
- Une approche multifactorielle, comprenant des modifications du mode de vie, est essentielle chez les personnes atteintes de diabète de type 2.
- La prise en charge de l'hyperglycémie réduit le risque de complications microvasculaires et, dans une moindre mesure, le risque de MCV. Les objectifs glycémiques doivent être assouplis chez les personnes âgées et les personnes fragiles.
- Les nouveaux médicaments hypoglycémisants sont particulièrement importants pour les personnes atteintes de diabète de type 2 présentant une MCVAS existante et un risque (accru) d'IC ou de maladie rénale, indépendamment des niveaux de glycémie.

Diabète sucré de type 1

- La prise en charge intensive de l'hyperglycémie dans le DS réduit le risque de complications micro- et macro-vasculaires et de mortalité prématurée ; un objectif de 6,5-7,5 % (48-58 mmol/mol) d'HbA1c est recommandé.
- La metformine n'est pas recommandée dans le diabète de type 1 pour réduire le risque de MCV.
- L'utilisation de la dapagliflozine a été recommandée dans le diabète de type 1, bien qu'il y ait un risque accru d'acidocétose diabétique avec ces thérapies.
- Le ciblage d'autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme, la tension artérielle et les taux de cholestérol, reste un moyen important de réduire le risque de MCV dans le diabète de type 1.
- Tous les patients atteints d'une MCVAS établie ont besoin d'une forme de traitement antithrombotique.
- La thérapie anti-inflammatoire est une stratégie prometteuse dans la prévention des MCV.

- Les patients ayant subi un SCA et/ou un pontage aorto-coronarien/PCI, ou présentant une ICFer chronique, doivent participer le plus tôt possible à des programmes structurés et multidisciplinaires de RCBE et de prévention.
- Les programmes de RCBE et de prévention doivent répondre à certaines normes de qualité et être individualisés en fonction du profil de chaque patient.
- La participation et l'adhésion à long terme à ces programmes doivent être encouragées et renforcées. La télé-réhabilitation et la mHealth peuvent contribuer à la réalisation de cet objectif.

Approches de la prévention des MCV au niveau de la population

Activité physique

- Un pourcentage important de la population mondiale, et en particulier de la population européenne, présente des niveaux élevés de comportement sédentaire et d'inactivité physique.
- Le pourcentage de personnes faisant régulièrement de l'exercice est plus élevé chez les hommes que chez les femmes.
- Les progrès mondiaux en matière d'augmentation de l'AP ont été lents, en grande partie à cause du manque de sensibilisation et d'investissement.
- La dose optimale des différents types d'AP pour la prévention des MCV et la prévention générale est encore controversée et fait l'objet de fréquentes mises à jour.
- Cependant, l'augmentation de l'AP modérée à vigoureuse et la réduction du temps passé assis sont bénéfiques et tout niveau d'AP est considéré comme préférable à l'absence d'AP.
- L'AP pour la promotion de la santé devrait être mise en œuvre par les médecins de la même manière que la prescription de médicaments et devrait également être encouragée par d'autres professionnels de la santé.
- Les interventions auprès de la population sont efficaces pour promouvoir l'AP dans des groupes d'âge, de sexe et de race, dans des populations à revenus élevés, moyens et faibles, et dans différents environnements (par ex. l'école maternelle, l'école, les gymnases, les entreprises et les lieux de travail en général).
- L'AP quotidienne à l'école devrait être pratiquée pendant au moins 3 heures par semaine, et de préférence pendant 60 minutes par jour.
- Les approches basées sur la population sont complémentaires des interventions centrées sur l'individu.

Régime alimentaire

- Des mesures structurelles telles que des changements dans la chaîne d'approvisionnement

agricole et l'industrie alimentaire, la reformulation des produits, la limitation du marketing (numérique) auprès des enfants, des taxes sur les aliments/nutriments malsains et un étiquetage nutritionnel convivial pour le consommateur amélioreront les choix alimentaires sains.

- Des environnements sains au sein de la communauté, dans les transports publics, à l'école et sur le lieu de travail favoriseront un mode de vie plus sain.
- Le plan d'action mondial de l'OMS pour la prévention et la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020, prolongé jusqu'en 2025, recommande de fixer des objectifs dans les programmes mondiaux, régionaux et nationaux. Parmi les 10 objectifs volontaires à atteindre en 2025 figure une réduction relative de 30 % de l'apport moyen en sodium/sel de la population.⁸³⁰

Tabagisme et la consommation de tabac

- L'adolescence est la période la plus vulnérable au tabagisme, qui a des conséquences tout au long de la vie.
- Les précédentes campagnes de prévention ont beaucoup moins réduit le tabagisme chez les filles que chez les garçons.
- Les adolescents doivent être informés que le tabagisme n'aide pas à contrôler le poids.
- Des taxes élevées sur tous les produits du tabac constituent la mesure politique la plus efficace pour réduire le tabagisme chez les jeunes.
- Des restrictions devraient être imposées sur le tabac sans fumée en raison de preuves solides de sa nocivité.
- Il en va de même pour les e-cigarettes, dont la nocivité a été démontrée.
- L'emballage neutre est efficace pour réduire l'attrait des produits du tabac.
- Des restrictions devraient être imposées à la publicité, à la promotion et au parrainage par l'industrie du tabac.
- L'objectif serait de prendre une décision européenne commune pour parvenir à une Europe sans tabac d'ici 2030.

Alcoolisme

- La consommation d'alcool est associée à une augmentation de la mortalité CV, et la consommation d'alcool est le principal facteur de risque de décès prématuré et d'invalidité chez les personnes âgées de 15 à 49 ans.
- Les interventions visant à lutter contre l'usage nocif de l'alcool sont rentables, avec un bon rendement (augmentation du prix unitaire minimum des boissons alcoolisées et des droits d'accise, restriction de l'accès aux boissons alcoolisées et mise en œuvre de restrictions et d'interdictions

complètes de la publicité et de la promotion des boissons alcoolisées).

- Les prestataires de soins de santé peuvent s'enquérir de la consommation d'alcool lors de chaque évaluation médicale et doivent informer les patients que l'alcool a une forte densité énergétique : il fournit 7 kcal/g et aucun nutriment.

Environnement, pollution atmosphérique et changement climatique

- La pollution atmosphérique contribue à la mortalité et à la morbidité, et accroît spécifiquement le risque de maladies respiratoires et cardiovasculaires.
- L'exposition à l'environnement revêt une nouvelle urgence, car la pollution atmosphérique, outre ses effets sur la santé, est également considérée comme un facteur important du changement climatique, notamment en raison de la combustion de combustibles fossiles qui entraîne une augmentation des émissions de dioxyde de carbone.

Gestion des risques de maladies cardiovasculaires spécifiques

Maladie coronarienne

- La prévention multidimensionnelle est cruciale pour les résultats à court et à long terme de la coronaropathie.

Insuffisance cardiaque

- Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque bénéficient de programmes de prise en charge multidisciplinaire.
- Plusieurs antagonistes neurohormonaux, ainsi que de nouvelles molécules, améliorent les résultats cliniques chez les patients symptomatiques atteints d'ICFcr.

Maladies vasculaire cérébrale

- Les événements ischémiques sont principalement causés par l'athéromatose, le cardioembolisme ou une maladie des petits vaisseaux, tandis que l'hémorragie intracérébrale est principalement causée par une angiopathie hypertensive ou une angiopathie amyloïde cérébrale.
- Les inhibiteurs plaquettaires sont recommandés pour les événements non cardio-emboliques et les anticoagulants pour les événements cardio-emboliques.
- Chez les patients ayant déjà subi un AVC ou un AIT et ayant une TA élevée, la baisse de la TA réduit le risque de récurrence.
- Chez les patients ayant subi un AVC ou un AIT, les statines préviennent les événements cardiovasculaires et cérébro-vasculaires.

Artériopathie des membres inférieurs

- L'AOI est associée à un risque accru de MCV.
- Le traitement antiplaquettaire (seul ou en association avec une anticoagulation orale à faible

dose) réduit le risque d'événements indésirables des membres inférieurs et le risque global de MCV chez les patients atteints d'AOMI.

- L'arrêt du tabac et le contrôle des autres facteurs de risque de MCV améliorent le pronostic.

Insuffisance rénale chronique

- L'HTA, la dyslipidémie et le diabète sont prévalents chez les personnes atteintes d'IRC et nécessitent une stratégie de traitement à haut risque.
- La gestion du risque comprend le mode de vie, l'arrêt du tabac, la nutrition, un blocage suffisant du SRAA, le contrôle de la tension artérielle, la gestion des lipides et, en cas de MCV établie, l'aspirine.
- Une grande importance est accordée aux programmes d'éducation à l'autogestion et aux soins intégrés en équipe chez les patients atteints de diabète, d'IRC et de MCV.

Fibrillation atriale

- La prise en charge holistique des patients souffrant de FA améliore le pronostic et réduit les coûts liés à la santé.
- La modification globale des facteurs de risque et le ciblage des pathologies sous-jacentes réduisent la charge et la récurrence de la FA.

Multimorbidité

- Le nombre de patients présentant de multiples comorbidités CV et non CV augmente rapidement.
- La concurrence thérapeutique doit être envisagée chez les patients multimorbides, car le traitement d'une affection peut aggraver une affection coexistante.
- Il est recommandé de changer de paradigme et de passer d'une prise en charge centrée sur la maladie à une prise en charge centrée sur le patient pour les patients atteints de MCV multimorbides.

8 Lacunes dans les preuves

Classification du risque de MCV

- Les algorithmes de risque spécifiques à chaque pays pour les patients atteints de MCV et les personnes atteintes de DS.
- La comparaison formelle de l'efficacité et du rapport coût-efficacité de traitement guidé par le risque de MCV par rapport au traitement guidé par le niveau de risque.
- La comparaison de la précision des modèles concurrents de risque de MCV ajustés au risque par rapport au modèle standard de risque de MCV.
- L'incorporation de marqueurs de risque potentiels dans les modèles de risque classiques, tels que le statut socio-économique et l'origine ethnique.
- La comparaison de la stratégie guidée par les avantages du traitement et de la stratégie guidée par le risque pour réduire les niveaux de facteurs de risque et le risque de MCV.

- La gestion du risque de MCV chez les personnes âgées (>85 ans) présentant une fragilité marquée, pour lesquelles il n'existe actuellement aucune donnée.
- La comparaison de différentes méthodes pour l'estimation du risque à vie de MCV et du bénéfice à vie du traitement des facteurs de risque.

Modificateurs de risque

Facteurs psychosociaux

- De nouvelles preuves que les facteurs psychosociaux améliorent la prédiction du risque au-delà des modèles classiques de facteurs de risque.

Ethnicité

- La question de savoir si le recalibrage des facteurs d'ethnicité est homogène dans les différents pays européens.
- Les risques associés à d'autres origines ethniques.

Fragilité

- Consensus sur un outil de dépistage de la fragilité, orienté cliniquement, à appliquer à l'ensemble des maladies cardiovasculaires.
- Contribution quantitative de la fragilité au schéma global de prédiction du risque de MCV.
- A partir de quel degré de fragilité le traitement de facteurs de risque spécifiques devrait être moins agressif.

Antécédents familiaux

- Démêler le rôle et les mécanismes (génétiques, socio-économiques, etc.) des antécédents familiaux sur le risque de MCV.

Génétique

- Le potentiel des scores de risque polygénique pour compléter les scores de risque existants.

Déterminants socio-économiques

- Il est de plus en plus évident, dans différentes régions à risque, que l'inclusion de facteurs socioéconomiques améliore la prédiction du risque au-delà de la méthode classique, tant chez les hommes que chez les femmes.

Exposition environnementale

- Si la pollution atmosphérique reclasse le risque chez les patients individuels.

Biomarqueurs

- La valeur ajoutée des biomarqueurs dans la classification du risque.

Affections cliniques

Insuffisance rénale chronique

- L'identification d'un bon biomarqueur, outre l'albuminurie, et peut-être l'utilisation du score CAC pour sous-classer le risque CV dans l'IRC.
- L'identification précoce et précise de l'IRC progressive à l'aide de nouveaux biomarqueurs plus sensibles que le DFGe et l'albuminurie.

Fibrillation atriale

- Évaluer l'effet des interventions visant à réduire les conséquences au-delà de l'AVC.
- La fibrillation auriculaire est-elle un facteur causal de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité liées aux MCV ?
- La prédiction du risque d'AVC chez les patients à faible risque de FA.
- Des preuves émergentes suggèrent qu'un AVC peut survenir chez les patients souffrant de FA, même après le rétablissement du rythme sinusal.

Insuffisance cardiaque

- On ne sait toujours pas si les patients atteints d'IC d'origine ischémique doivent avoir des taux de LDL-C cibles différents de ceux recommandés chez les personnes sans IC.

Cancer

- Les ECR utilisant une thérapie préventive doivent démontrer un effet clair sur la prévention des événements CV.

Maladie pulmonaire obstructive chronique

- Bien que des voies physiopathologiques communes entre les MCV et la BPCO soient probables, elles restent à clarifier.

Affections inflammatoires

- La manière optimale d'intégrer les informations sur les conditions inflammatoires chroniques dans l'évaluation du risque de MCV.
- L'effet des médicaments anti-inflammatoires modernes sur le risque CV [par exemple anti-facteur de nécrose tumorale (TNF), interleukine (IL)-1, IL-17, IL-23 produits biologiques].

Infections

- Études à grande échelle pour évaluer l'efficacité de la vaccination contre la grippe ou du traitement de la parodontite dans la prévention des MCV.
- L'association entre l'infection par le VIH et le risque total de MCV.

Migraine

- Il n'existe pas de données permettant d'identifier de manière fiable des sous-groupes de migraineux présentant un risque particulièrement élevé (par exemple, migraine active, auras à haute fréquence, sujets jeunes, femmes).
- Le rôle des facteurs de comorbidité (par ex. foramen ovale persistant, facteurs thrombophiliques) n'est pas clair, et il n'y a actuellement aucune indication de dépistage ou de prise en charge de ces facteurs.

Troubles du sommeil

- Il n'y a pas de preuve que l'inclusion du sommeil améliore la prédiction du risque.
- Des essais sont nécessaires pour cibler les voies complexes qui relient les troubles du sommeil aux MCV.

Troubles mentaux

- Le mécanisme précis par lequel les troubles mentaux augmentent les MCV reste incertain.

- Comment la prise en compte des troubles mentaux améliore les modèles de risque CV.

La stéatose hépatique non alcoolique

- Si la NASH augmente le risque CV au-delà des facteurs de risque traditionnels.

Affections spécifiques au sexe

- La mesure dans laquelle l'augmentation du risque de MCV associée à plusieurs des conditions spécifiques aux femmes se produit indépendamment des facteurs de risque classiques de MCV, bien que les données sur les femmes soient encore insuffisamment puissantes par rapport aux hommes.
- Informations permettant de savoir si les conditions spécifiques aux femmes améliorent la classification.
- Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur une éventuelle augmentation du risque d'HTA ou de DS en cas de ménopause prématurée.
- Les études sur les spécificités des maladies cardiovasculaires dans la population transgenre sont rares.

Dysfonctionnement érectile

- Les avantages du dépistage systématique de la dysfonction érectile et l'outil le plus efficace pour l'évaluer ne sont toujours pas clairs.
- Les avantages de l'évaluation de la maladie vasculaire subclinique chez les hommes souffrant de dysfonction érectile et présentant un risque faible à intermédiaire de MCV ne sont pas clairs.

Facteurs de risque et interventions au niveau individuel

Activité physique et exercice

- La connaissance de l'importance relative des différentes caractéristiques de l'AP
- La compréhension de la manière dont le sexe, l'âge, le poids, la race/ethnie, la profession et le statut socio-économique peuvent modifier les associations entre l'AP et les résultats de santé.
- La mise en œuvre de stratégies visant à obtenir une adhésion à long terme à l'AP.
- L'évaluation des effets des outils de santé en ligne sur la promotion de l'activité physique.

Nutrition

- Les stratégies efficaces pour encourager les gens à modifier leur régime alimentaire et à apprécier et maintenir un régime sain.

Poids corporel

- La connaissance et la mise en œuvre d'un mode de vie efficace et d'une médication pour atteindre et maintenir un poids sain à long terme.

Soins de santé mentale et interventions psychosociales

- L'efficacité des soins de santé mentale pour la prévention des principales MCV.

- Comment mettre en œuvre des mesures efficaces de prévention des MCV dans cette population à haut risque des patients souffrant de troubles mentaux ?

Intervention sur le tabagisme

- Une meilleure compréhension de la manière d'intégrer un sevrage tabagique efficace dans la pratique clinique.

Lipides

- Des preuves empiriques directes pour l'approche progressive de l'intensification du traitement à partir d'ECR. La faisabilité et les effets de l'atteinte d'un taux de LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) doivent être étudiés plus avant, notamment dans le cadre des soins primaires.
- En particulier chez les personnes présentant un risque faible à modéré de MCV, chez les personnes âgées et pour les interventions les plus récentes, il est nécessaire d'obtenir davantage de données sur les effets des traitements modificateurs de lipides sur la mortalité globale sous la forme d'un suivi à long terme après l'essai dans les ECR.
- Le rapport coût-efficacité de l'utilisation du risque de MCV à vie et de scores de risque de MCV plus précis pour cibler les interventions nécessite des études plus approfondies.
- La valeur de triglycérides ou de HDL-C comme cible de la thérapie.
- Si l'abaissement de la lipoprotéine(a) par rapport à un traitement de fond avec statine, ézétimibe et PCSK9i peut réduire le risque de MCVAS.
- Les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires ayant des effets hypolipidémiques peuvent-ils réduire en toute sécurité le risque de MCVAS ?

Pression artérielle

- Quel est l'avantage supplémentaire, par rapport aux calculateurs du risque de MCV, des mesures de l'HMOD pour reclasser le risque CV chez les patients souffrant d'HTA ?
- Les preuves empiriques directes en faveur de l'approche par étapes de l'intensification du traitement provenant d'ECR.
- Quels sont les avantages d'un traitement antihypertenseur pour les patients dont la TA se situe dans la fourchette normale-haute ?
- Plus de données sur les avantages du traitement de la TA chez les personnes très âgées et l'influence de la fragilité.
- Les effets des stratégies de traitement par un seul comprimé et par plusieurs médicaments sur l'observance, le contrôle de la PA et les résultats cliniques.
- L'efficacité du traitement antihypertenseur dans la prévention du dysfonctionnement cognitif ou de la démence.

- L'efficacité et le rapport coût-efficacité des procédures et dispositifs invasifs pour le traitement de l'HTA.
- Les seuils de traitement de l'HTA en fonction du sexe pour les hommes et les femmes.

Diabète sucré

- Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour développer des scores de risque à la fois pour le MACE et l'IC dans le diabète de type 2.
- La question de savoir si les traitements combinés d'inhibiteurs du SGLT2 et de GLP-1RA réduisent la MACE ou d'autres résultats au-delà de l'un ou l'autre des médicaments seuls doit être testé.
- La sécurité à long terme des nouvelles classes de médicaments est nécessaire.

Traitement antithrombotique

- Le rôle du traitement antithrombotique dans la prévention primaire chez les personnes à risque (très) élevé reste à établir.

Programmes de réadaptation et de prévention cardiaques

- L'effet et la mise en œuvre optimale de la RC chez les femmes, les patients âgés/ fragiles, les patients porteurs de dispositifs électroniques cardiaques implantables, après une transplantation cardiaque ou un remplacement valvulaire, et chez les patients souffrant de FA, d'AVC, d'ICFcr, d'AOMI ou de comorbidités multiples.
- Des modèles alternatifs et rentables de RC doivent assurer une participation mondiale, y compris dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.
- Il est nécessaire de mener de vastes ECR pour étudier les effets à long terme de la télé-réhabilitation à domicile et de la mHealth.

Environnement, pollution atmosphérique et changement climatique

- Des études sur l'exposition au niveau individuel sont nécessaires pour mieux préciser l'effet des mesures d'atténuation.

Gestion des risques de maladies cardiovasculaires spécifiques

Maladie coronarienne.

- L'efficacité et l'innocuité de l'aspirine ou d'un autre traitement antithrombotique chez les patients ne présentant pas de manifestations cliniques de la maladie coronarienne, mais dont la maladie athérosclérotique a été identifiée par l'imagerie, comme la CCTA, doivent encore être évaluées.
- Le traitement antithrombotique optimal à long terme chez les patients à haut risque d'événements ischémiques est incertain.
- Des études cliniques comparant l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de P2Y12 par rapport au rivaroxaban à faible dose ou à d'autres inhibiteurs du facteur Xa, en association avec l'aspirine, sont

justifiées pour déterminer quels sous-groupes tireront un plus grand bénéfice clinique de chaque stratégie.

Insuffisance cardiaque

- Chez les patients atteints d'ICFEr, il n'a pas été démontré qu'une pharmacothérapie spécifique ou l'implantation d'un dispositif a permis de modifier le risque d'une quelconque issue CV.
- Le dosage plus faible des traitements de l'IC chez les femmes atteintes d'ICFEr doit être abordée, car les femmes étaient sous-représentées dans de nombreux essais sur l'IC.

Maladie vasculaire cérébrale

- La sélection optimale des patients pour un court traitement par DAPT.
- Le régime antihypertenseur optimal et la PA cible.
- Le niveau cible optimal de LDL-C.
- Le traitement optimal pour les patients présentant une maladie vasculaire cérébrales silencieuse.

Artériopathies des membres inférieurs

- Le type et la puissance optimaux d'un traitement antithrombotique chez les patients présentant

différentes manifestations de l'AOMI symptomatique ou asymptomatique sont en partie mal définis.

Insuffisance rénale chronique

- Peu d'essais sur les MCV sont axés sur les patients souffrant d'IRC, en particulier ceux qui présentent une IRC avancée.
- Des études prospectives supplémentaires axées sur le diagnostic, la prévention et le traitement de la maladie coronarienne et des MCV sont nécessaires chez les patients atteints d'IRC.

Fibrillation atriale

- Les effets des différents facteurs de risque CV et des comorbidités dans la FA.
- Le traitement optimal du SAOS et son effet sur la progression et les symptômes de la FA.

Multimorbidité

- L'effet de différents groupes ou combinaisons de comorbidités CV et non CV sur les résultats CV.
- Les stratégies de traitement optimales et pragmatiques chez les patients présentant des comorbidités CV et non CV, avec un accent particulier sur l'adhésion au traitement et la concurrence thérapeutique.

9 Message des Guidelines (à faire et à ne pas faire)

Recommandations	Classe ^a	Niveau ^b
Recommandations pour l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire		
Une évaluation systématique du risque global de MCV est recommandée chez les personnes présentant un facteur de risque vasculaire majeur (c'est-à-dire des antécédents familiaux de de MCV prématurée, HF, facteurs de risque de MCV tels que le tabagisme, l'HTA, le diabète, l'hyperlipidémie, l'obésité ou des comorbidités augmentant le risque de MCV).	I	C
L'évaluation systématique du risque de MCV chez les hommes de moins de 40 ans et les femmes de moins de 50 ans ne présentant aucun facteur de risque CV connu n'est pas recommandée.	III	C
Recommandations pour l'estimation du risque de maladie cardiovasculaire		
Chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de <70 ans sans MCVAS, DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques plus rares ou de la PA établis, l'estimation du risque de MCV fatale et non fatale sur 10 ans avec SCORE2 est recommandée.	I	B
Chez les personnes apparemment en bonne santé âgées de ≥70 ans sans MCVAS, DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques plus rares ou de la PA établis, l'estimation du risque de MCV fatale et non fatale sur 10 ans avec SCORE2-OP est recommandée.	I	B
Les patients atteints de MCV et/ou de DS et/ou d'une insuffisance rénale modérée à sévère et/ou de troubles génétiques/lipidiques plus rares ou de la PA doivent être considérés comme présentant un risque élevé ou très élevé de MCV.	I	A
Une approche d'intensification progressive du traitement visant à traiter de manière intensive les facteurs de risque est recommandée pour les personnes apparemment en bonne santé présentant un risque élevé ou très élevé de MCV, ainsi que les patients souffrant d'une MCVAS et/ou d'un DS établis, en tenant compte de risque CV, l'avantage thérapeutique des facteurs de risque, les modificateurs de risque, les comorbidités et les préférences du patient.	I	B
Le traitement des facteurs de risque de MCVAS est recommandé chez les personnes apparemment en bonne santé, sans DS, IRC, troubles génétiques/lipidiques plus rares ou de la PA qui présentent un risque très élevé (SCORE2 ≥7,5 % pour un âge inférieur à 50 ans ; SCORE2 ≥10 % pour un âge de 50 à 69 ans ; SCORE2-OP ≥15 % pour un âge ≥70 ans).	I	C
Recommandation pour la communication sur les risques de maladies cardiovasculaires		
Il est recommandé d'avoir une discussion éclairée sur le risque de MCV et les avantages du traitement, adaptée aux besoins du patient.	I	C

Recommandations pour les modificateurs de risque

Le recueil systématique d'autres modificateurs potentiels, tels que les scores de risque génétique, les biomarqueurs circulants ou urinaires, ou les tests vasculaires ou des méthodes d'imagerie (autres que le scoring CAC ou l'échographie carotidienne pour la détermination de la plaque), n'est pas recommandée.	III	B
--	-----	---

Recommandations pour l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire dans des conditions cliniques spécifiques

Chez tous les patients atteints d'IRC, qu'ils soient diabétiques ou non, il est recommandé de procéder à un dépistage approprié de la MCVAS et de la progression de la maladie rénale, y compris la surveillance des changements de l'albuminurie.	I	C
Il est recommandé de surveiller les dysfonctionnements cardiaques à l'aide de techniques d'imagerie et de biomarqueurs circulants avant, périodiquement pendant, et après le traitement du cancer.	I	B
Le dépistage des facteurs de risque CV et l'optimisation du profil de risque CV sont recommandés chez les patients traités pour un cancer.	I	C
Il est recommandé que tous les patients atteints de BPCO fassent l'objet d'un dépistage des MCVAS et des facteurs de risque de MCVAS.	I	C
Chez les patients souffrant de MCV, d'obésité et d'HTA, un dépistage régulier du sommeil non réparateur est indiqué (par exemple, en posant la question suivante : Combien de fois avez-vous été gêné par des difficultés à vous endormir ou à rester endormi, ou par un sommeil trop long ?)	I	C
Si les problèmes de sommeil sont importants et qu'ils ne répondent pas à l'hygiène du sommeil dans les 4 semaines, il est recommandé de consulter un spécialiste.	I	C
Il est recommandé de considérer les troubles mentaux accompagnés d'une déficience fonctionnelle importante ou d'une diminution de l'utilisation des systèmes de santé comme influençant le risque total de MCV.	I	C
Il est recommandé aux adultes de tous âges de s'efforcer de pratiquer au moins 150-300 min par semaine d'AP d'intensité modérée ou 75-150 min par semaine d'AP aérobie d'intensité vigoureuse, ou une combinaison équivalente, pour réduire la mortalité toutes causes confondues, la mortalité CV et la morbidité.	I	A
Il est recommandé aux adultes qui ne peuvent pas pratiquer 150 minutes d'AP d'intensité modérée par semaine de rester aussi actifs que leurs capacités et leur état de santé le leur permettent.	I	B
Il est recommandé de réduire le temps de sédentarité et de pratiquer au moins une activité légère tout au long de la journée pour réduire la mortalité et la morbidité toutes causes confondues et CV et la morbidité.	I	B
Il est recommandé de pratiquer des exercices de résistance, en plus de l'activité aérobie, au moins deux jours par semaine pour réduire la mortalité toutes causes confondues.	I	B

Recommandations concernant l'alimentation et l'alcool

Une alimentation saine est recommandée comme pierre angulaire de la prévention des MCV chez tous les individus.	I	A
Il est recommandé d'adopter un régime méditerranéen ou similaire pour réduire le risque de MCV.	I	A
Il est recommandé de remplacer les graisses saturées par des graisses insaturées pour réduire le risque de MCV.	I	A
Il est recommandé de réduire la consommation de sel pour abaisser la PA et le risque de MCV.	I	A
Il est recommandé de choisir un mode d'alimentation plus végétal, riche en fibres, comprenant des céréales complètes, des fruits, des légumes, des légumineuses, et des noix.	I	B
Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à un maximum de 100 g par semaine.	I	B
Il est recommandé de manger du poisson, de préférence gras, au moins une fois par semaine et de limiter la consommation de la viande (transformée).	I	B
Il est recommandé de limiter la consommation de sucre libre, en particulier les boissons sucrées, à un maximum de 10 % de l'apport énergétique.	I	B

Recommandations concernant le poids corporel

Il est recommandé aux personnes en surpoids et obèses de chercher à réduire leur poids afin de diminuer la PA, la dyslipidémie et le risque de diabète de type 2 et d'améliorer ainsi leur profil de risque de MCV.	I	A
Bien que divers régimes soient efficaces pour la perte de poids, il est recommandé de maintenir un régime alimentaire sain en ce qui concerne le risque de MCV au fil du temps.	I	A

Recommandations pour les soins de santé mentale et les interventions psychosociales au niveau individuel

Les patients souffrant de troubles mentaux ont besoin d'une attention et d'un soutien accrus pour améliorer l'adhésion aux changements de mode de vie et au traitement médicamenteux.	I	C
Chez les patients atteints de MCVAS et souffrant de troubles mentaux, des soins de santé mentale fondés sur des preuves et une coopération interdisciplinaire sont recommandés.	I	B
Chez les patients atteints d'IC et de dépression majeure, les ISRS, les IRSN et les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés.	III	B

Recommandations concernant les stratégies d'intervention contre le tabagisme

Il convient de cesser toute consommation de tabac, car le tabagisme est un facteur de causalité fort et indépendant des MCVAS.	I	A
L'arrêt du tabac est recommandé indépendamment de la prise de poids, car la prise de poids ne diminue pas les bénéfices de l'arrêt du tabac sur les MCVAS.	I	B

Recommandations sur les objectifs de cholestérol à lipoprotéines de basse densité

Une approche d'intensification progressive du traitement est recommandée pour les personnes apparemment en bonne santé qui présentent un risque élevé ou très élevé de MCV, ainsi que pour les patients atteints de MCVAS et/ou de DS établis, en tenant compte du risque de MCV, des avantages du traitement, des modificateurs de risque, des comorbidités et des préférences du patient.

I	C
---	---

Recommandations pour l'abaissement pharmacologique du LDL-C chez les personnes d'âge < 70 ans

Il est recommandé de prescrire une statine de forte intensité jusqu'à la dose la plus élevée tolérée pour atteindre les objectifs de LDL-C fixés pour le groupe de risque spécifique.

I	A
---	---

Chez les patients atteints de MCVAS établie, un traitement hypolipidémiant avec un objectif final de LDL-C < 1,4 mmol/L (55 mg/dL) et une réduction de $\geq 50\%$ du LDL-C par rapport aux valeurs initiales est recommandé.

I	A
---	---

Si les objectifs ne sont pas atteints avec la dose maximale tolérée d'une statine, une association avec l'ézétimibe est recommandée.

I	B
---	---

Pour les patients en prévention secondaire qui n'atteignent pas leurs objectifs avec la dose maximale tolérée d'une statine et de l'ézétimibe, une thérapie incluant un inhibiteur de PCSK9 est recommandée.

I	A
---	---

Pour les patients atteints d'HF à risque très élevé (c'est-à-dire présentant une MCVAS ou un autre facteur de risque majeur) qui n'atteignent pas leurs objectifs avec une dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe, une thérapie combinée incluant un inhibiteur de PCSK9 est recommandée.

I	C
---	---

Le traitement par statine n'est pas recommandé chez les femmes préménopausées qui envisagent une grossesse ou qui n'utilisent pas de méthode de contraception adéquate.

III	C
-----	---

Recommandation pour les traitements médicamenteux des patients atteints d'hypertriglycéridémie

Le traitement par statine est recommandé comme premier médicament de choix pour réduire le risque de MCV chez les personnes à haut risque présentant une hypertriglycéridémie (triglycérides > 2,3 mmol/L (200 mg/dL)).

I	A
---	---

Recommandations pour le traitement des dyslipidémies chez les personnes plus âgées (≥ 70 ans)

Le traitement par statines est recommandé pour les personnes âgées atteintes de MCVAS de la même manière que pour les patients plus jeunes.

I	A
---	---

Il est recommandé de commencer la statine à faible dose en cas d'insuffisance rénale significative et/ou de risque d'interactions médicamenteuses.

I	C
---	---

Recommandation pour le traitement des dyslipidémies dans le diabète sucré

Chez les patients atteints de DS de type 2 à risque très élevé (par exemple, avec une MCVAS établie et/ou une LOC sévère), un traitement hypolipidémiant intensif, visant à terme une réduction de $\geq 50\%$ du LDL-C et un LDL-C < 1,4 mmol/L (55 mg/dL) est recommandé.

I	A
---	---

Chez les patients atteints de DS de type 2 âgés de plus de 40 ans et présentant un risque élevé, un traitement hypolipidémiant visant à terme une réduction de $\geq 50\%$ du LDL-C et un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L (70 mg/dL) est recommandé.

I	A
---	---

Recommandations pour la prise en charge des lipides chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère (Initiative sur la qualité des résultats des maladies rénales stades 3 à 5)

L'utilisation de statines ou de l'association statine/ézétimibe est recommandée chez les patients atteints d'IRC de stade 3-5 non dialysés.

I	A
---	---

Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par statine chez les patients atteints d'IRC dialysés et ne présentant pas de MCVAS.

III	A
-----	---

Recommandations pour la prise en charge clinique de l'hypertension artérielle**Classification de la PA**

Il est recommandé de classer la PA dans les catégories suivantes : optimale, normale, élevée-normale ou hypertension artérielle de grade 1-3, en fonction de la PA.

I	C
---	---

Diagnostic de l'hypertension artérielle

Il est recommandé de fonder le diagnostic d'hypertension sur :

- Des mesures répétées de la PA en cabinet, lors de plus d'une visite, sauf lorsque l'HTA est sévère (par exemple, grade 3 et surtout chez les patients à risque élevé) ou
- La mesure de la PA en dehors du cabinet médical par MAPA et/ou par mesure de la PA à domicile lorsque cela est faisable.

I	C
---	---

I	C
---	---

Évaluation de l'HMOD

Pour évaluer la présence de l'HMOD, il est recommandé de mesurer la créatinine sérique, le DFGe, les électrolytes et le RAC pour tous les patients. Un ECG à 12 dérivations est recommandé pour tous les patients et une échocardiographie est recommandée pour ceux qui présentent des anomalies à l'ECG ou des signes/symptômes de dysfonctionnement du ventricule gauche. La fundoscopie ou l'imagerie rétinienne est recommandée pour les patients présentant une hypertension de grade 2 ou 3 et tous les patients hypertendus atteints de diabète.

I	B
---	---

Seuils pour l'initiation du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle

Pour l'HTA de grade 1, l'initiation d'un traitement basé sur le risque absolu de MCV, le bénéfice estimé sur la durée de vie et la présence d'une HMOD est recommandée.

I	C
---	---

Pour les patients présentant une HTA de grade 2 ou plus, un traitement médicamenteux est recommandé.	I	A
Objectifs du traitement de la PA mesurée en cabinet		
Il est recommandé que le premier objectif du traitement soit d'abaisser la PA à <140/90mmHg chez tous les patients, et que les objectifs ultérieurs de PA soient adaptés à l'âge et aux comorbidités spécifiques.	I	A
Chez les patients traités âgés de 18 à 69 ans, il est recommandé que la PAS soit finalement abaissée à une fourchette cible de 120-130mmHg chez la plupart des patients.	I	A
Chez les patients traités âgés de ≥70 ans, il est recommandé que la PAS soit généralement abaissée à <140 et jusqu'à 130mmHg si elle est tolérée.	I	A
Chez tous les patients traités, il est recommandé d'abaisser la PAD à <80mmHg.	I	A
Traitement de l'HTA : interventions sur le mode de vie		
Les interventions sur le mode de vie sont recommandées pour les personnes dont la PA est normale ou supérieure à la normale.	I	A
Traitement de l'HTA : traitement médicamenteux		
Il est recommandé d'initier le traitement antihypertenseur par une association de deux médicaments chez la plupart des patients, de préférence en un seul comprimé. Les exceptions sont les patients âgés fragiles et ceux présentant une HTA de grade 1 à faible risque (en particulier si la PAS <150mmHg).	I	B
Il est recommandé de privilégier l'association d'un inhibiteur du SRA (c'est-à-dire un IEC ou un ARA) avec un inhibiteur calcique ou un diurétique, mais d'autres associations des cinq classes principales peuvent être utilisées (inhibiteur IEC, ARA, bêta-bloquant, ICC, diurétique de type thiazidique/thiazide-like).	I	A
Si la PA n'est pas contrôlée par une association de deux médicaments, il est recommandé de passer à une association de trois médicaments, généralement un inhibiteur du SRA avec un inhibiteur calcique et un diurétique, de préférence en un seul comprimé.	I	A
Il est recommandé, si la PA n'est pas contrôlée par une association de trois médicaments, d'augmenter le traitement par l'ajout de spironolactone, ou si elle n'est pas tolérée, d'autres diurétiques tels que l'amiloride ou des doses plus élevées d'autres diurétiques, d'un alpha-bloquant ou d'un bêtabloquant, ou de la clonidine.	I	B
L'association de deux inhibiteurs du SRA n'est pas recommandée.	III	A
Recommandations pour le traitement des patients atteints de diabète sucré		
Mode de vie		
Il est recommandé de modifier le mode de vie, notamment en arrêtant de fumer, en adoptant un régime pauvre en graisses saturées et riche en fibres, en faisant de l'exercice aérobique et de la musculation.	I	A
Une réduction de l'apport énergétique est recommandée aux patients, pour les aider à atteindre un poids corporel plus faible ou pour prévenir ou ralentir la prise de poids.	I	A
Objectif glycémique		
Un objectif d'HbA1c de <7,0% (53mmol/mol) est recommandé pour la réduction du risque de MCV et des complications microvasculaires du diabète pour la majorité des adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2.	I	A
Traitement de l'hyperglycémie et des risques de MCVAS/risques cardio-rénaux		
La metformine est recommandée comme traitement de première intention, après évaluation de la fonction rénale, chez la majorité des patients n'ayant pas d'antécédents de MCVAS, IRC ou IC.	I	B
Chez les personnes souffrant de diabète de type 2 et de MCVAS, l'utilisation d'un GLP-1RA ou d'un inhibiteur du SGLT2, dont les effets bénéfiques ont été prouvés, est recommandée pour réduire les résultats CV et/ou cardio-rénaux.	I	A
Chez les patients atteints de DS de type 2 et d'IRC, l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 est recommandée pour améliorer les résultats CV et/ou cardio-rénaux.	I	A
Chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'ICFeR, il est recommandé d'utiliser un inhibiteur du SGLT2 dont les effets bénéfiques ont été prouvés pour réduire les hospitalisations dues à l'IC et les décès d'origine cardiovasculaire.	I	A
Recommandations pour le traitement antithrombotique		
L'aspirine 75-100 mg par jour est recommandée pour la prévention secondaire des MCV.	I	A
Le clopidogrel 75 mg par jour est recommandé comme alternative à l'aspirine en prévention secondaire en cas d'intolérance à l'aspirine.	I	B
L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons est recommandée chez les patients recevant un traitement antiplaquettaire et présentant un risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale.	I	B
Le traitement antiplaquettaire n'est pas recommandé chez les personnes présentant un risque CV faible/modéré en raison du risque accru d'hémorragie majeure.	III	A
Recommandations pour la réhabilitation cardiaque		
La participation à un programme de RCBE et de prévention sous surveillance médicale, structuré, complet et multidisciplinaire pour les patients après des événements de MCVAS et/ou une revascularisation, et pour les patients atteints d'IC (principalement ICFeR), est recommandée pour améliorer les résultats des patients.	I	A
Recommandation d'interventions politiques au niveau de la population		

Mettre en place des mesures visant à réduire la pollution atmosphérique, notamment en réduisant les émissions de particules et de polluants gazeux, en réduisant l'utilisation de combustibles fossiles et en limitant les émissions de dioxyde de carbone, afin de réduire la mortalité et la morbidité liées aux MCV.	I	C
Recommandations pour les patients atteints de maladie coronarienne		
L'aspirine 75-100 mg par jour est recommandée pour les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde ou une revascularisation.	I	A
En cas de SCA, une DAPT avec un inhibiteur P2Y12 en plus de l'aspirine est recommandée pendant 12 mois, sauf en cas de contre-indications telles qu'un risque excessif d'hémorragie.	I	A
Chez les patients atteints de SCC, il est recommandé d'administrer 75 mg de clopidogrel par jour, en plus de l'aspirine, pendant 6 mois après la pose d'un stent coronaire, quel que soit le type de stent, sauf si une durée plus courte (1-3 mois) est indiquée en raison du risque ou de la survenue d'une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.	I	A
Les IEC (ou les ARA) sont recommandés si le patient présente d'autres pathologies (par ex. IC, HTA ou DS).	I	A
Les bêta-bloquants sont recommandés chez les patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche ou une IC systolique.	I	A
Chez les patients atteints de MCVAS établie, un traitement hypolipidémiant oral avec un objectif ultime de LDL-C <1,4mmol/L (55 mg/dL) et une réduction de ≥50% du LDL-C par rapport à la valeur de départ est recommandé.	I	A
Recommandations concernant les interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique (classe II-IV de la New York Heart Association) avec fraction d'éjection réduite (fraction d'éjection du ventricule gauche <40%), avec des bénéfices prouvés sur le plan clinique, y compris la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.		
Il est recommandé que les patients atteints d'IC soient inscrits à un programme complet de RC afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès lié à l'IC.	I	A
La RCBE est recommandée chez les patients symptomatiques stables atteints d'ICFEr pour réduire le risque d'hospitalisation liée à l'IC.	I	A
Il est recommandé de dépister les comorbidités CV et non CV chez les patients atteints d'IC, qui, si elles sont présentes, doivent être traitées, des interventions sûres et efficaces existent, non seulement pour soulager les symptômes mais aussi pour améliorer le pronostic.	I	A
Un IEC est recommandé, en plus d'un bêta-bloquant et d'un ARM, pour les patients atteints d'ICFEr symptomatique afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès lié à l'IC.	I	A
Un bêtabloquant est recommandé, en plus d'un IEC (ou d'un ARNI) et d'un ARM, chez les patients atteints d'une ICFEr stable et symptomatique afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC.	I	A
Un ARM est recommandé pour les patients atteints d'ICFEr déjà traités par un IEC (ou un IRA2) et un bêta-bloquant, afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC.	I	A
Le sacubitril/valsartan est recommandé en remplacement d'un IEC pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'HF chez les patients atteints d'ICFEr.	I	B
Il est recommandé d'administrer un ARA pour réduire le risque d'hospitalisation liée à l'IC ou de décès d'origine CV chez les patients symptomatiques atteints d'ICFEr qui ne peuvent tolérer un IEC et/ou un ARNI (les patients doivent également recevoir un bêta-bloquant et un ARM).	I	B
La dapagliflozine ou l'empagliflozine sont recommandées, en plus d'un traitement optimal composé d'un IEC (ou d'un ARNI), d'un bêta-bloquant et d'un ARM, pour les patients atteints d'ICFEr afin de réduire le risque d'hospitalisation et de décès liés à l'IC.	I	A
Les diurétiques sont recommandés chez les patients atteints d'ICFEr présentant des signes et/ou des symptômes de congestion afin de réduire le risque d'hospitalisation liée à l'IC.	I	C
Recommandations pour les patients atteints de maladie vasculaire cérébrale		
Chez les patients présentant un événement vasculaire cérébral, l'amélioration des facteurs liés au mode de vie en plus d'une prise en charge pharmacologique appropriée est recommandée.	I	A
Chez les patients victimes d'un AVC ischémique ou d'un AIT, la prévention par des antithrombotiques est recommandée ; le choix de l'antithrombotique dépend du mécanisme de l'événement. L'utilisation d'un antiplaquettaire est recommandée pour les patients présentant un AVC ischémique ou un AIT non cardio-embolique, et l'utilisation d'un anticoagulant est recommandée chez les patients présentant un AVC ischémique ou un AIT cardio-embolique.	I	A
Chez les patients victimes d'un AVC ischémique non cardio-embolique ou d'un AIT, la prévention par l'aspirine seule, ou le dipyridamole plus l'aspirine, ou le clopidogrel seul est recommandé.	I	A
Chez les patients victimes d'un AVC ou d'un AIT qui ont une PA de 140/90mmHg ou plus, il est recommandé d'abaisser la PA.	I	A
Recommandations pour les patients souffrant d'une artériopathie des membres inférieurs : meilleure thérapie médicale		
Le sevrage tabagique est recommandé chez tous les patients atteints d'AOMI.	I	B
Une alimentation saine et une AP sont recommandées pour tous les patients atteints d'AOMI.	I	C
Chez les patients souffrant de claudication intermittente :	I	A
<ul style="list-style-type: none"> Un entraînement physique supervisé est recommandé. 	I	A

<ul style="list-style-type: none"> Un entraînement à l'exercice non supervisé est recommandé lorsque l'entraînement à l'exercice supervisé n'est pas réalisable ou disponible. 	I	C
Un traitement antiplaquettaire est recommandé chez les patients présentant une claudication intermittente symptomatique.	I	C
Chez les patients atteints d'AOMI et d'HTA, il est recommandé de contrôler la PA à <140/90mmHg.	I	A
Chez les patients atteints d'AOMI et de DS, il est recommandé de contrôler strictement la glycémie.	I	A
Recommandations chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique : meilleure thérapie médicale		
Un traitement par un IEC ou un ARA est recommandé chez les patients souffrant de diabète, d'HTA et d'albuminurie. Ces médicaments doivent être augmentés jusqu'à la dose maximale approuvée qui est tolérée.	I	B
Le traitement combiné avec des IEC et des ARA n'est pas recommandé.	III	C
Recommandations concernant les interventions sur le mode de vie et la prise en charge des facteurs de risque et des maladies concomitantes chez les patients atteints de fibrillation auriculaire		
L'identification et la prise en charge des facteurs de risque et des maladies concomitantes doivent être considérées comme faisant partie intégrante du traitement.	I	B
La modification d'un mode de vie malsain et la thérapie ciblée des maladies intercurrentes sont recommandées pour réduire la charge de la FA et la gravité des symptômes.	I	B
Il est recommandé de veiller à un bon contrôle de la PA chez les patients souffrant de FA et d'HTA afin de réduire les récurrences de FA et le risque d'AVC et d'hémorragie.	I	B

AIT : Accident Ischémique Transitoire ; **AOMI** : Artériopathie Des Membres Inférieurs ; **AP** : Activité Physique ; **ARA** : Antagoniste Des Récepteurs De L'angiotensine 2 ; **ARM** : Antagoniste Des Récepteurs Minéralocorticoïdes ; **ARNI** : Inhibiteur Du Récepteur De L'angiotensine – Néprilysine ; **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral ; **BPCO** : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive ; **CAC** : Calcium D'Artère Coronaire ; **CV** : Cardiovasculaire ; **DAPT** : Double Thérapie Antiplaquettaire ; **DFGe** : Débit De Filtration Glomérulaire Estimé ; **DS** : Diabète Sucré ; **ECG** : Electrocardiogramme ; **FA** : Fibrillation auriculaire ; **GLP-1RA** : Les Analogues Du Glucagon-Like Peptide-1 ; **Hba1c** : Hémoglobine Glyquée ; **HF** : Hypercholestérolémie Familiale ; **HMOD** : Dommages aux Organes médiés par l'Hypertension artérielle ; **HTA** : Hypertension Artérielle ; **IC** : Insuffisance Cardiaque ; **ICC** : Inhibiteurs des Canaux Calciques ; **ICFér** : Insuffisance Cardiaque à Fraction D'éjection Réduite ; **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique ; **IRSN** : Inhibiteur De Recapture De La Sérotonine Et De La Noradrénaline ; **ISRS** : Inhibiteur Sélectif De La Recapture De La Sérotonine ; **LDL-C** : Cholestérol A Lipoprotéines De Basse Densité ; **LOC** : Lésions des Organes Cibles ; **MAPA** : Mesure Ambulatoire De La Pression Artérielle ; **MCVAS** : Maladie Cardiovasculaire Athéroscléreuse ; **PA** : Pression Artérielle ; **PAD** : Pression Artérielle Diastolique ; **PAS** : Pression artérielle systolique ; **RAC** : Rapport albumine/créatinine ; **RCBE** : Réhabilitation Cardiaque Basée Sur L'exercice ; **SCA** : Syndrome coronarien aigu ; **SCC** : Syndrome Coronarien Chronique ; **SCORE2** : Estimation Du Risque Coronarien Systémique 2 ; **SCORE2-OP** : Estimation Systématique Du Risque Coronarien 2-Personnes Agées ; **SGLT2** : Co-transporteur Sodium-Glucose De Type 2 ; **SRA** : Système Rénine-Angiotensine.

10 Indicateurs de qualité

Les indicateurs de qualité (IQ) sont des outils qui peuvent être utilisés pour évaluer la qualité des soins, y compris celle des processus de soins et des résultats cliniques.⁷³⁰ Ils peuvent également servir de mécanisme pour améliorer l'adhésion aux recommandations des Guidelines, grâce à des efforts d'assurance de la qualité et d'évaluation comparative des prestataires de soins.⁸³¹ Ainsi, le rôle des IQ dans l'amélioration de la qualité est de plus en plus reconnu et suscite l'intérêt des autorités sanitaires, des organisations professionnelles, des payeurs et le public.⁸³²

L'ESC reconnaît la nécessité de mesurer et de communiquer la qualité et les résultats des soins CV. L'un des aspects de cette nécessité est le développement et la mise en œuvre d'IQ pour les MCV. La méthodologie selon laquelle les IQ de l'ESC sont développés a été publiée⁸³² et, à ce jour une série d'IQ pour une première tranche d'affections CV a été produite.^{833,834} Pour faciliter les initiatives d'amélioration de la qualité, les IQ de l'ESC

spécifiques à une maladie sont inclus dans les Guidelines de pratique clinique correspondants de l'ESC.^{215,680} Ceci est encore renforcé par leur intégration dans l'EORP (Programme Européen De Recherche Observationnelle) et le projet EuroHeart (Registres Européens Unifiés Sur L'évaluation Des Soins Cardiaques Et Les Essais Randomisés).⁸³⁵ Pour la prévention des MCV, des IQ sont disponibles pour des affections spécifiques, telles que la prise en charge de l'hypertension artérielle⁸³⁶ et la prévention secondaire des troubles lipidiques.⁸³⁷ Cependant, il n'existe pas d'ensemble complet d'IQ qui englobe la profondeur et l'étendue de la prévention des MCV. Un tel ensemble pourrait évaluer l'adoption et le respect des recommandations des Guidelines fournies dans le présent document et peut être appliqué rétrospectivement pour évaluer la prestation de soins fondés sur des données probantes. Ainsi, et en accord avec d'autres Guidelines de pratique clinique de l'ESC, le processus de développement et de définition d'indicateurs de qualité pour la prévention des maladies cardiovasculaires de cette Guideline et les résultats seront publiés dans un document séparé.

11 Données supplémentaires

Des [données supplémentaires](https://www.escar.dio.org/guidelines) avec des figures supplémentaires, des tableaux, et des textes complémentaires au texte complet sont disponibles sur le site de l'European Heart Journal et sur le site Web de l'ESC à l'adresse <https://www.escar.dio.org/guidelines>.

12 Informations sur l'auteur

Author/Task Force Member Affiliations: **Yvo M. Smulders**, Internal Medicine, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; **David Carballo**, Cardiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; **Konstantinos C. Koskinas**, Cardiology, Bern University Hospital _ INSELSPITAL, Bern, Switzerland; **Maria Back**, Unit of Physiotherapy, Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden, and Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, and Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; **Athanase Benetos**, Geriatric Department CHRU de Nancy and ISERM DCAC, Université de Lorraine, Nancy, France; **Alessandro Biffi**, Cardiology, FIMS and EFSMA, Rome, Italy; **Jose Manuel Boavida**, APDP _ Diabetes Portugal, IDF-E International Diabetes Federation _ Europe, Lisbon, Portugal; **Davide Capodanno**, Cardiothoracic, Vascular and Transplants, Policlinico "G. Rodolico-San Marco", University of Catania, Catania, Italy; **Bernard Cosyns**, Cardiology, Centrum voor Hart en vaatziekte (CHVZ) Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussels, Belgium; **Carolyn A. Crawford**, (Northern Ireland), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Constantinos H. Davos**, Cardiovascular Research Laboratory, Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Athens, Greece; **Ileana Desormais**, INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, IRD, U1094 Tropical Neuroepidemiology, GEIST, Limoges, France; **Emanuele Di Angelantonio**, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, UK; **Oscar H. Franco Duran**, ISPM Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; **Sigrun Halvorsen**, Department of Cardiology, Oslo University Hospital Ullevaal, Oslo, Norway; **F. D. Richard Hobbs**, NDPCHS, University of Oxford, Oxford, UK; **Monika Hollander**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; **Ewa A. Jankowska**, Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland; **Matthias Michal**, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; **Simona Sacco**, Department of Applied Clinical and Biotechnological Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy; **Naveed Sattar**, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; **Lale Tokgozoglu**, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turkey; **Serena Tonstad**, Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway;

Konstantinos P. Tsioufis, First Cardiology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University, Hippokraton Hospital, Athens, Greece; **Ineke van Dis**, European Heart Network, Brussels, Belgium; **Isabelle C. van Gelder**, Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen; Groningen, Netherlands; **Christoph Wanner**, Department of Nephrology, University Würzburg, Germany; **Bryan Williams**, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, UK.

13 Annexe

Groupe de travail sur les documents scientifiques de l'ESC Comprend les réviseurs de documents et les sociétés nationales de cardiologie de l'ESC.
réviseurs de documents : Guy De Backer (CPG Review Coordinator) (Belgium), Vera Regitz-Zagrosek (CPG Review Coordinator) (Germany), Anne Hege Aamodt (Norway), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Christian Albus (Germany), Riccardo Asteggiano (Italy), Magnus Bäck (Sweden), Michael A. Borger (Germany), Carlos Brotons (Spain), Jelena Celutkienė (Lithuania), Renata Cifkova (Czech Republic), Maja Cikes (Croatia), Francesco Cosentino (Italy), Nikolaos Dagres (Germany), Tine De Backer (Belgium), Dirk De Bacquer (Belgium), Victoria Delgado (Netherlands), Hester Den Ruijter (Netherlands), Paul Dendale (Belgium), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Brian A. Ference¹ (United Kingdom), Jean Ferrière (France), Marc Ferrini (France), Miles Fisher² (United Kingdom), Danilo Fliser (Germany), Zlatko Fras (Slovenia), Dan Gaita (Romania), Simona Giampaoli (Italy), Stephan Gielen (Germany), Ian Graham (Ireland), Catriona Jennings (Ireland), Torben Jorgensen (Denmark), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Maryam Kavousi (Netherlands), Wolfgang Koenig (Germany), Aleksandra Konradi (Russia), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Madalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Aleš Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Konstantinos Makrilakis (Greece), Giuseppe Mancina (Italy), Pedro Marques-Vidal (Switzerland), John William McEvoy (Ireland), Paul McGreavy (United Kingdom), Bela Merkely (Hungary), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Joep Perk (Sweden), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Massimo Piepoli (Italy), Nana Goar Pogossova (Russia), Eva Irene Bossano Prescott (Denmark), Kausik K. Ray (United Kingdom), Zeljko Reiner (Croatia), Dimitrios J. Richter (Greece), Lars Rydeⁿ (Sweden), Evgeny Shlyakhto (Russia), Marta Sitges (Spain), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Isabella Sudano (Switzerland), Monica Tiberi (Italy), Rhian M. Touyz (United Kingdom), Andrea Ungar (Italy), W.M. Monique Verschuren (Netherlands), Olov Wiklund (Sweden), David Wood (United Kingdom/Ireland), Jose Luis Zamorano (Spain).

Les sociétés nationales de cardiologie de l'ESC participent activement à la révision des lignes

directrices 2021 de l'ESC sur la prévention des maladies cardiovasculaires dans la pratique clinique :

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Naima Hammoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Elman Alakbarov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Olga Pavlova; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Johan De Sutter; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous Moustra; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Renata Cifkova; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Ann Bovin; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Bassem Zarif; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Anna-Mari Hekkala; **France:** French Society of Cardiology, Serge Kownator; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Germany:** German Cardiac Society, Ulf Landmesser; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Harry Grassos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Eszter Szabados; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen; **Ireland:** Irish Cardiac Society, John William McEvoy; **Israel:** Israel Heart Society, Barak Zafrir; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Francesco Barilla; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Iveta Mintale; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Samir Arnaout; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark Abela; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Victor Rudi; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Hareld M.C. Kemps; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Erik Ekker Solberg; **Poland:** Polish Cardiac Society, Tomasz Zdrojewski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Rabacal; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Yury Belenkov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Regina Dalmau; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Anna Kiessling; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Otmar Pfister; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Salem Abdessalem; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, OnerOzdogan;

Ukraine: Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Riyaz Patel; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Guzal Mullabayeva.

Comité des guides de pratique clinique de l'ESC (CPG) : Colin Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Celutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard Jung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Irene Bossano Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marta Sitges (Spain), RhianM. Touyz (United Kingdom).

14 Références

- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Cifkova R, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Gotcheva N, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lionis C, Mancas S, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Z, Vulic D, Wood D. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320908698.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Locher ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 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* 2016;37:2315–2381.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul W, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV,

- Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
6. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014;348:g3617.
7. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD001561.
8. Kennedy O, Su F, Pears R, Walmsley E, Roderick P. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;9:e029420.
9. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD009009.
10. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014;64:e47-53.
11. Patel R, Barnard S, Thompson K, Lagord C, Clegg E, Worrall R, Evans T, Carter S, Flowers J, Roberts D, Nuttall M, Samani NJ, Robson J, Kearney M, Deanfield J, Waterall J. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020;10:e042963.
12. Mehta S, Wells S, Grey C, Riddell T, Kerr A, Marshall R, Ameratunga S, Harrison J, Kenealy T, Bramley D, Chan WC, Thornley S, Sundborn G, Jackson R. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:192–202.
13. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010;340:c1693.
14. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256–2265.
15. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:239–243.
16. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *J Thorac Imaging* 2012;27:202–206.
17. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scand J Public Health* 2015;43:102–110.
18. Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med* 2009;48:242–246.
19. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, Webber E, Perdue LA, Bigler KD, Whitlock EP. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2014.
20. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–2472.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. 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* 2012;380:581–590.
23. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ, Sniderman AD. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across 3312 ESC Guidelines Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:70–79.
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
25. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvera B, Hoogveer RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539–550.
26. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Moser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burtt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Murrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–580.
27. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008;299:2524–2532.

28. HPS3/TIMI55 REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217–1227.
29. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, VanDingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–2260.
30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
31. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, Nasir K, Szklo M, Blumenthal RS, Blaha MJ. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol* 2020;5:1011–1018.
32. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, Benzeval M, Brunner E, Cooper R, Kivimaki M, Kuh D, Muniz-Terrera G, Hardy R. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. *PLoS Med* 2011;8:e1000440.
33. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, Claggett B, Merz CNB, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2021;143:761–763.
34. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol* 2020;5:19–26.
35. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
36. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BM* 1998;316:1043–1047.
37. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297–1305.
38. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1923–1994.
39. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, Xu Y. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;199:106–115.
40. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of Coronary Heart Disease Among Smokeless Tobacco Users: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. *Nicotine Tob Res* 2019;21:25–31.
41. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
42. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973–1980.
43. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627–2642.
44. Sun YQ, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Vie GA, Bjorngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai XM. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ* 2019;364:l1042.
45. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776–786.
46. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response ESC Guidelines 3313 meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 2016;353:i2156.
47. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085–1095.

48. World Health Organization. Gender and health. https://www.who.int/healthtopics/gender#tab=tab_1 (4 June 2021).
49. Global Health 50/50. Gender and global health. <https://globalhealth5050.org/gender-and-global-health> (4 June 2021).
50. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, De Vries GJ, Epperson CN, Govindan R, Klein SL, Lonardo A, Maki PM, McCullough LD, Regitz-Zagrosek V, Regensteiner JG, Rubin JB, Sandberg K, Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 2020;396:565–582.
51. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation* 2019;139:1025–1035.
52. Lee CMY, Mnatzaganian G, Woodward M, Chow CK, Sitas F, Robinson S, Huxley RR. Sex disparities in the management of coronary heart disease in general practices in Australia. *Heart* 2019;105:1898–1904.
53. Cushman M, Shay LM, Howard VJ, Jimenez MC, Lewey J, McSweeney JC, Newby LK, Poudel R, Reynolds HR, Rexrode KM, Sims M, Mosca LJ, American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e239–e248.
54. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, Lavoie KL, Daskupta K, Rabi D, Humphries KH, Norris CM, Thanassoulis G, Behloul H, Pilote L, GENESIS-PRAXY Investigators. Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:127–135.
55. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, Miller VM, Day D, Asselbergs FW, den Ruijter HM. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. *JACC Heart Fail* 2019;7:258–266.
56. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb Exp Pharmacol* 2012;3–22.
57. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020;41:1249–1257.
58. Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM, Canham RM, Levine BD, Drazner MH. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;113:1597–1604.
59. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinoukaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021;42:967–984.
60. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ* 1995;311:1356–1359.
61. Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d5888.
62. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and endstage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673.
63. Robbins JM, Strauss G, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration? *J Am Podiatr Med Assoc* 2008;98:489–493.
64. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:588–597.
65. International Society of Nephrology. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/10/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf> (4 June 2021).
66. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanec C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:497–507.
67. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30–37.
68. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439–2454.
69. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:101–107.
70. Wolbers M, Koller MT, Wittman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology* 2009;20:555–561.
71. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:783–787.
72. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455–2467.
73. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en (4 June 2021).
74. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, Burgess S, Willeit P, Bolton T, Moons KGM, van der Schouw YT, Selmer R, Khaw KT, Gudnason V, Assmann G, Amouyel P, Salomaa V, Kivimaki M, Nordestgaard BG, Blaha MJ, Kuller LH, Brenner H, Gillum RF, Meisinger C, Ford I, Knuiman MW, Rosengren A, Lawlor DA, Volzke H, Cooper C, Marin Ibanez A, Casiglia E, Kauhanen J, Cooper JA, Rodriguez B, Sundstrom J, Barrett-Connor E, Dankner R, Nietert PJ, Davidson KW, Wallace RB, Blazer DG, Bjorkelund C, Donfrancesco C, Krumholz HM, Nissinen A, Davis BR, Coady S, Whincup PH, Jorgensen T, Ducimetiere P, Trevisan M, Engstrom G, Crespo CJ, Meade TW, Visser M, Kromhout D, Kiechl S, Daimon M, Price JF, Gomez de la Camara A, WouterJukema J, Lamarche B, Onat A, Simons LA, Kavousi M, Ben-Shlomo Y, Gallacher J, Dekker JM, Arima H, Shara N, Tipping RW, Roussel R, Brunner EJ, Koenig W, Sakurai M, Pavlovic J, Gansevoort RT, Nagel D, Goldbourt U, Barr ELM, Palmieri L, Njolstad I, Sato S, Monique Verschuren WM, Varghese CV, Graham I, Onuma O, Greenland P, Woodward M, Ezzati M, Psaty BM, Sattar N, Jackson R, Ridker PM, Cook NR, D'Agostino RB, Thompson SG, Danesh J, Di Angelantonio E, Emerging Risk Factors Collaboration. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J* 2019;40:621–631.
75. Berkelmans GFN, Gudbjornsdottir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, Davis BR, Poulter NR, Spijkerman AM, Woodward M, Pressel SL, Gupta AK, van der Schouw YT, Svensson AM, van der Graaf Y, Read SH, Eliasson B, Dorresteijn JAN. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment

- based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019;40:2899–2906.
76. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, Geisel MH, Lehmann N, Erbel R, Jockel KH, van der Graaf Y, Verschuren WMM, Boer JMA, Nambi V, Visseren FLJ, Dorresteijn JAN. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J* 2020;41:1190–1199.
77. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB, Sr., Massaro JM, van der Graaf Y, Cramer MJM, Kappelle LJ, de Borst GJ, Steg PG, Visseren FLJ. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009217.
78. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, Cobain M, Piepoli MF, Visseren FL, Dendale P. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:534–544.
79. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res* 2019;124:1045–1060.
80. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, Ference TB, Guo Q, Laufs U, Ruff CT, Cupido A, Hovingh GK, Danesh J, Holmes MV, Smith GD, Ray KK, Nicholls SJ, Sabatine MS. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2019;322:1381–1391.
81. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amarencu P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation* 2016;134:1419–1429.
82. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, Gotcheva N, Fras Z, Pogoseva N, Mirrahimov E, Lehto S, Jernberg T, Kotseva K, Ryden L, Wood D, EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *Eur J Prev Cardiol* 2020:[Online ahead of print].
83. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkor AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogoseva N, Dans AL, Lanis F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Brunns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.
84. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
85. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL, LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838–1847.
86. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, Lopez-Sendon J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Gregoire JC, Lavoie MA, Dube MP, Rhoads D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–2505.
87. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation* 2019;139:2228–2237.
88. Kaasenbrood L, Poulter NR, Sever PS, Colhoun HM, Livingstone SJ, Boekholdt SM, Pressel SL, Davis BR, van der Graaf Y, Visseren FL, CARDS, ALLHAT, and ASCOT Investigators. Development and Validation of a Model to Predict Absolute Vascular Risk Reduction by Moderate-Intensity Statin Therapy in Individual Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, and Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:213–221.
89. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lieve M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M, ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:393–398.
90. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671–679.
91. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477–486.
92. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzen S, McGuire DK, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:1900–1912.
93. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, Cleland S, Leese GP, McKnight J, Morris AD, Pearson DW, Peden NR, Petrie JR, Philip S, Sattar N, Sullivan F, Colhoun HM. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med* 2012;9:e1001321.
94. Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. *Science* 2011;333:1393–1400.
95. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, Allen E, Aung K, Beyth R, Kaatz S, Mann DM, Sussman JB, Korenstein D, Schardt C, Nagi A, Sloane R, Feldstein DA. Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:270–280.
96. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD006887.
97. Damman OC, Vonk SI, van den Haak MJ, van Hooijdonk CMJ, Timmermans DRM. The effects of infographics and several quantitative versus qualitative formats for cardiovascular disease risk, including heart age, on people's risk understanding. *Patient Educ Couns* 2018;101:1410–1418.
98. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I, SCORE and FINRISK investigators. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012;98:941–946.
99. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010;31:2351–2358.
100. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, Kindermann I, Kollner V, Leithauser B, Marx N, Meesmann M, Michal M, Ronel J, Scherer M, Schrader V, Schwaab B, Weber CS, Herrmann-Lingen C. Significance of psychosocial factors in

- cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol* 2019;108:1175–1196.
101. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2015;36:1385–1393.
102. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Kim SY, Kim JW, Lee HJ, Lee JY, Kim SW, Shin IS, Kim MC, Shin HY, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. *Psychol Med* 2020;1–11.
103. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320:281–297.
104. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177–184.
105. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
106. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2013;173:664–671.
107. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation* 2011;124:741–745.
108. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:215–229.
109. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:100–110.
110. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2016;90:10–32.
111. Steinberg ML, Williams JM, Li Y. Poor Mental Health and Reduced Decline in Smoking Prevalence. *Am J Prev Med* 2015;49:362–369.
112. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sittithi-amorn C, Sato H, Yusuf S, INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953–962.
113. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Koller A, Manfrini O, Milicic D, Padro T, Pries AR, Quyyumi AA, Tousoulis D, Trifunovic D, Vasiljevic Z, de Wit C, Bugiardini R, ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020;41:1687–1696.
114. Albus C, Barkhausen J, Fleck E, Haasenritter J, Lindner O, Silber S. The Diagnosis of Chronic Coronary Heart Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:712–719.
115. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1827–1845.
116. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999;282:1737–1744.
117. Celano CM, Suarez L, Mastromauro C, Januzzi JL, Huffman JC. Feasibility and utility of screening for depression and anxiety disorders in patients with cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:498–504.
118. MacGregor KL, Funderburk JS, Pigeon W, Maisto SA. Evaluation of the PHQ-9 Item 3 as a screen for sleep disturbance in primary care. *J Gen Intern Med* 2012;27:339–344.
119. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–411.
120. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924–933.
121. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Wittman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796–803.
122. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111; quiz 189-190.
123. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–1327.
124. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873–883.
125. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
126. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747–762.
127. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1726–1731.
128. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, Iizuka A, Kaito S, Tanaka J, Sugie M, Nishimura T, Kanemaru A, Shimoji K, Hirano H, Furuta K, Kitamura A, Seino S, Shinkai S, Harada K, Kyo S, Ito H, Araki A. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr* 2018;18:264.
129. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, Jamal O, Abdo A, Abi Rafeh N. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *Int J Cardiol* 2016;215:487–493.

130. Higuera-Fresnillo S, Cabanas-Sanchez V, Lopez-Garcia E, Esteban-Cornejo I, Banegas JR, Sadarangani KP, Rodriguez-Artalejo F, Martinez-Gomez D. Physical Activity and Association Between Frailty and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Older Adults: Population-Based Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:2097–2103.
131. Vaes B, Depoortere D, Van Pottelbergh G, Mathei C, Neto J, Degryse J. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty. *BMC Geriatr* 2017;17:234.
132. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, Belardinelli R, Corra U, Cupples M, Davos CH, Hoefler S, Iliou MC, Schmid JP, Voeller H, Doherty P. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:577–590.
133. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012;125:3092–3098.
134. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2261–2266.
135. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393–1400.
136. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010;96:1985–1989.
137. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancina G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med* 2014;64:75–80.
138. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788–795.
139. Antiochos P, Marques-Vidal P, McDaid A, Waeber G, Vollenweider P. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: The population-based CoLaus study. *Atherosclerosis* 2016;244:59–65.
140. van Dis I, Geleijnse JM, Kromhout D, Boer J, Boshuizen H, Verschuren WM. Do obesity and parental history of myocardial infarction improve cardiovascular risk prediction? *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:793–799.
141. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ, Ambergen T, Steyerberg EW, Feskens EJ, Verschuren WM, Gorgels AP, van den Brandt PA. Risk prediction of incident coronary heart disease in The Netherlands: re-estimation and improvement of the SCORE risk function. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:840–848.
142. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. *Cell* 2019;177:132–145.
143. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018;19:581–590.
144. Lambert SA, Gil L, Jupp S, Ritchie SC, Xu Y, Buniello A, McMahon A, Abraham G, Chapman M, Parkinson H, Danesh J, MacArthur JAL, Inouye M. The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. *Nat Genet* 2021;53:420–425.
145. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, Kullo IJ, Rowley R, Dron JS, Brockman D, Venner E, McCarthy MI, Antoniou AC, Easton DF, Hegele RA, Khera AV, Chatterjee N, Kooperberg C, Edwards K, Vlessis K, Kinnear K, Danesh JN, Parkinson H, Ramos EM, Roberts MC, Ormond KE, Khoury MJ, Janssens A, Goddard KAB, Kraft P, MacArthur JAL, Inouye M, Wojcik GL. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature* 2021;591:211–219.
146. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet* 2019;28:R133–R142.
147. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ, UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883–1893.
148. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, Kathiresan S. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–1224.
149. Sun L, Pennells L, Kaptoge S, Nelson CP, Ritchie SC, Abraham G, Arnold M, Bell S, Bolton T, Burgess S, Dudbridge F, Guo Q, Sofianopoulou E, Stevens D, Thompson JR, Butterworth AS, Wood A, Danesh J, Samani NJ, Inouye M, Di Angelantonio E. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: A cohort study and modelling analyses. *PLoS Med* 2021;18:e1003498.
150. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Moons KGM, Dehghan A, Muller DC, Elliott P, Tzoulaki I. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA* 2020;323:636–645.
151. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, Kundu S, Robinson-Cohen C, Psaty BM, Rich SS, Post WS, Guo X, Rotter JI, Roden DM, Gerszten RE, Wang TJ. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* 2020;323:627–635.
152. Levin MG, Rader DJ. Polygenic Risk Scores and Coronary Artery Disease: Ready for Prime Time? *Circulation* 2020;141:637–640.
153. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation* 2018;137:2166–2178.
154. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:115.
155. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, McEvoy M, Thakkinian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and metaanalysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1032–1042.
156. Kivimaki M, Pentti J, Ferrie JE, Batty GD, Nyberg ST, Jokela M, Virtanen M, Alfredsson L, Dragano N, Fransson EI, Goldberg M, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Luukkonen R, Oksanen T, Rugulies R, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen S, Theorell T, Vaananen A, Vahtera J, Westerholm PJM, Westerlund H, Zins M, Strandberg T, Steptoe A, Deanfield J, IPD-Work consortium. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:705–713.
157. Burroughs Pena MS, Rollins A. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin* 2017;35:71–86.
158. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoylaerts MF, Kunzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF, ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36:83–93b.
159. Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U, Fnais M, Haines A, Munzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk

- factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res* 2020;116:1910–1917.
160. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, Coelho M, Saldiva PHN, Lavigne E, Matus P, Valdes Ortega N, Osorio Garcia S, Pascal M, Stafoggia M, Scortichini M, Hashizume M, Honda Y, Hurtado-Diaz M, Cruz J, Nunes B, Teixeira JP, Kim H, Tobias A, Iniguez C, Forsberg B, Astrom C, Ragetti MS, Guo YL, Chen BY, Bell ML, Wright CY, Scovronick N, Garland RM, Milojevic A, Kysely J, Urban A, Orru H, Indermitte E, Jaakkola JJK, Ryti NRI, Katsouyanni K, Analitis A, Zanobetti A, Schwartz J, Chen J, Wu T, Cohen A, Gasparrini A, Kan H. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med* 2019;381:705–715.
161. Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II - A focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med* 2019;29:274–282.
162. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:658–662.
163. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB, Sr., Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499–2506.
164. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146–1156.
165. Natriuretic Peptides Studies Collaboration, Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, Pennells L, Gao P, Burgess S, Freitag DF, Sweeting M, Wood AM, Cook NR, Judd S, Trompet S, Nambi V, Olsen MH, Everett BM, Kee F, Arnlöv J, Salomaa V, Levy D, Kauhanen J, Laukkanen JA, Kavousi M, Ninomiya T, Casas JP, Daniels LB, Lind L, Kistorp CN, Rosenberg J, Mueller T, Rubattu S, Panagiotakos DB, Franco OH, de Lemos JA, Luchner A, Kizer JR, Kiechl S, Salonen JT, Goya Wannamethee S, de Boer RA, Nordestgaard BG, Andersson J, Jorgensen T, Melander O, Ballantyne Ch M, DeFilippi C, Ridker PM, Cushman M, Rosamond WD, Thompson SG, Gudnason V, Sattar N, Danesh J, Di Angelantonio E. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participantdata meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:840–849.
166. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiechl S, Di Angelantonio E, Sattar N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First- Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:558–568.
167. Lamelas PM, Maheer K, Schwalm JD. Body mass index and mortality after acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol* 2017;72:655–661.
168. Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, Han XQ, Zhu Y, Liu NF. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev* 2018;19:1236–1247.
169. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, Munawar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, Hendriks J, Linz D, Gallagher C, Kaye D, Lau D, Sanders P. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020;106:58–68.
170. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:101–102.
171. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, Gutierrez OM, Hosseinpanah F, Iseki K, Kenealy T, Klein B, Kronenberg F, Lee BJ, Li Y, Miura K, Navaneethan SD, Roderick PJ, Roldani JM, Visseren FLJ, Zhang L, Gansevoort RT, Hallan SI, Levey AS, Matsushita K, Shalev V, Woodward M, CKD Prognosis Consortium (CKD-PC). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ* 2019;364:k5301.
172. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395:709–733.
173. Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504–1524.
174. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–2362.
175. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2900–2909.
176. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Sodergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalán C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28.
177. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:326–332.
178. Hung YM, Chang WP, Wei JC, Chou P, Wang PY. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3596.
179. Adelborg K, Szepliget SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horvath-Puho E, Henderson VW, Sorensen HT. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96.
180. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, Mohsen A, Abuzaid A, Mansoor H, Mojaddidi MK, Elgendy IY. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018;8:e020498.
181. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol* 2015;22:1001–1011.
182. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: casecontrol study. *The World Health Organisation*

- Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999;318:13–18.
183. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:489–494. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.047.
184. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011;26:157–163.
185. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944–951.
186. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e7677.
187. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845.
188. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–1779.
189. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347–363.
190. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3251–3260.
191. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:754–756.
192. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation* 2011;124:2839–2846.
193. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG* 2010;117:274–281.
194. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1803–1805.
195. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151–1210.
196. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–352.
197. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
198. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47–55.
199. Dzaye O, Dudum R, Reiter-Brennan C, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M, Blaha MJ. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62:423–430.
200. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, Zhang X, Roy JA, Lustigova E, Nessel L, Ford V, Raj D, Porter AC, Soliman EZ, Wright JT, Jr., Wolf M, He J, CRIC Investigators. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:635–643.
201. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, Peralta CA, Woodward M, Kramer HJ, Jacobs DR, Sarnak MJ, Coresh J. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:439–447.
202. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:507–513.
203. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, 3rd, Lash J, Yang W, Rosen L, Glenn M, Teal V, Feldman HI, CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2011;58:519–526.
204. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016;388:276–284.
205. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4482.
206. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odotayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;532:h7013.
207. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005155.
208. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:321–332.
209. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loefer LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006350.
210. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarCaRE Consortium. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;136:1588–1597.
211. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1715–1723.
212. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;117:837–850.
213. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009884.
214. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018;361:k1453.
215. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris

- PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
216. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC, RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:2987–2996.
217. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif JC, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I, Novak P, Birnie D, Ha A, Wilton SB, Mangat I, Gray C, Gardner M, Tang ASL. Effect of Aggressive Blood Pressure Control on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation* 2017;135:1788–1798.
218. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760–1764.
219. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:338–346.
220. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067.
221. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:35–42.
222. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–380.
223. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, Sinnecker D, Raatikainen P, Exner DV. Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:672–682.
224. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23:8597–8605.
225. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13:R64.
226. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256–257.
227. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–998.
228. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Hoglund M, Bjorkholm M, Sandin F, Sjalander A, Richter J, Olsson-Stromberg U, Ohm L, Back M, Stenke L, Swedish CML Group, Swedish CML Register Group. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016;165:161–166.
229. Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966–1983.
230. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storås TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671–1680.
231. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, Domchek S, DeMichele A, Clark A, Matro J, Bradbury A, Fox K, Carver JR, Ky B. Noninvasive Measures of Ventricular-Arterial Coupling and Circumferential Strain Predict Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1131–1141.
232. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–2768.
233. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart* 2016;102:425–430.
234. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, Los M, Smit WM, Nieboer P, Smorenburg CH, Mandigers CM, van der Wouw AJ, Kessels L, van der Velden AW, Ottevanger PB, Smilde T, de Boer J, van Veldhuisen DJ, Kema IP, de Vries EG, Schellens JH. Angiotensin II Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1030–1037.
235. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870–877.
236. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2743–2749.
237. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1122–1130.
238. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631–639.
239. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016;4:911–924.

240. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-1247.
241. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8-11.
242. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC, Niewoehner DE, SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51-57.
243. Rothnie KJ, Connell O, Mullerova H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, Quint JK. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:935-946.
244. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640-2646.
245. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016;13:399-406.
246. Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, Yin KQ, Liu SX, Gao YH. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017;123:18-27.
247. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PM, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.
248. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016;4:138-148.
249. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, Hancox RJ. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011;66:764-768.
250. MacLay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, Newby DE, Mills NL, MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011;66:769-774.
251. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir Med* 2015;109:1371-1380.
252. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, Karch A, Koch A, Magnussen H, Obst A, Schulz H, Spruit MA, Wacker ME, Welte T, Wouters EF, Vogelmeier C, Watz H. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:189-197.
253. Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, Franco OH, Ikram AM, Stricker BH, Brusselle GG. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ Open Res* 2018;4:[eCollection].
254. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, Iervolino S, Carone M, Pappone N, Di Minno MND. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2017;49:513-524.
255. Xiong J, Wu Z, Chen C, Guo W. Chronic obstructive pulmonary disease effect on the prevalence and postoperative outcome of abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:25003.
256. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol* 2015;199:264-273.
257. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-1016.
258. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol* 2017;69:699-705.
259. Konecny T, Somers KR, Park JY, John A, Orban M, Doshi R, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Rihal CS, Brady PA. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. *Heart Rhythm* 2018;15:832-838.
260. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:606-613.
261. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012;39:51-58.
262. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.
263. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
264. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:799-808.
265. Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:382-393 e381: quiz e322.
266. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:745-759.
267. Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Can J Cardiol* 2019;35:270-279.
268. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, Tindle HA, Sico JJ, Tracy RP, Justice AC, Freiberg MS. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2018;138:255-265.
269. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-2618.
270. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;310:1711-1720.
271. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008;117:1668-1674.
272. Carrizales-Sepulveda EF, Ordaz-Farias A, Vera-Pineda R, Flores-Ramirez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ* 2018;27:1327-1334.
273. Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, Kjellstrom B, Lindahl B, Norhammar A, Nygren A, Nasman P, Rathnayake N, Svenungsson E, Klinge B. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. *Circulation* 2016;133:576-583.
274. Qi J, Zihang Z, Zhang J, Park YM, Shrestha D, Jianling B, Merchant AT. Periodontal Antibodies and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *J Dent Res* 2020;99:51-59.

275. Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. *Clin Interv Aging* 2015;10:175–182.
276. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *J Dent Res* 2017;96:768–773.
277. Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, Yun PY, Youn TJ, Chae IH. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J* 2019;40:1138–1145.
278. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney C, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevti MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–2196.
279. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;353:i2610.
280. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
281. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:524.
282. Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, Lampl C, Lidegaard O, Anne MacGregor E, MaassenVanDenBrink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Sandset PM, Martelletti p, European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017;18:108.
283. Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, Kurth T, Lidegaard O, MacGregor EA, Lampl C, Nappi RE, Martelletti P, Sacco S. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. *Expert Rev Neurother* 2020;20:313–317.
284. Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol* 2015;31:873–879.
285. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:57–64.
286. Ge L, Guyatt G, Tian J, Pan B, Chang Y, Chen Y, Li H, Zhang J, Li Y, Ling J, Yang K. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med Rev* 2019;48:101215.
287. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, Peng X, Peng Z, Yu K, Bao W, Yang W, Chen X, Liu L. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005947.
288. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med* 2017;30:229–239.
289. Remi J, Pollmacher T, Spiegelhalder K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:681–688.
290. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, Drake CL. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nat Sci Sleep* 2018;10:193–201.
291. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, Long C, Gerstenfeld EP, Yeghiazarians, Y. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010440.
292. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919–931.
293. Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders! *Sleep Breath* 2020;24:1299–1313.

294. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S, INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation* 2017;136:1840-1850.
295. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Tousoulis D. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 2014;32:2279-2280.
296. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655-679.
297. Krupchanka D, Mlada K, Winkler P, Khazaal Y, Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Public Health* 2018;3:e289-e295.
298. Starace F, Mungai F, Baccari F, Galeazzi GM. Excess mortality in people with mental illness: findings from a Northern Italy psychiatric case register. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018;53:249-257.
299. John U, Rumpf HJ, Hanke M, Meyer C. Mental disorders and total mortality after 20 years in an adult general population sample. *Eur Psychiatry* 2020;63:e30.
300. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;346:f2539.
301. Scott KM, de Jonge P, Alonso J, Viana MC, Liu Z, O'Neill S, Aguilar-Gaxiola S, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, Stein DJ, de Girolamo G, Florescu SE, Hu C, Taib NI, Lepine JP, Levinson D, Matschinger H, Medina-Mora ME, Piazza M, Posada-Villa JA, Uda H, Wojtyniak BJ, Lim CC, Kessler RC. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. *Int J Cardiol* 2013;168:5293-5299.
302. Harter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Hofler M, Bengel J, Wittchen HU. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom* 2007;76:354-360.
303. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019;21:23.
304. Zhang WY, Nan N, Song XT, Tian JF, Yang XY. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e026445.
305. Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, Erlangsen A. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. *J Intern Med* 2020;287:558-568.
306. Duflou J. Psychostimulant use disorder and the heart. *Addiction* 2020;115:175-183.
307. Schnyder N, Panczak R, Groth N, Schultze-Lutter F. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:261-268.
308. Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: Barriers to access and care and evidence-based solutions. *Healthc Manage Forum* 2017;30:111-116.
309. Henderson C, Noblett J, Parke H, Clement S, Caffrey A, Gale-Grant O, Schulze B, Druss B, Thornicroft G. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. *Lancet Psychiatry* 2014;1:467-482.
310. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry* 2011;199:441-442.
311. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: A cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0221521.
312. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hoes A, Lochen ML, Matrone B, Redon J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:181-205.
313. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, Pasqua A, Lapi F, Rijnbeek P, Mosseveld M, Avillach P, Egger P, Dhalwani NN, Kendrick S, Celis-Morales C, Waterworth DM, Alazawi W, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ* 2019;367:l5367.
314. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart* 2019;105:1656-1660.
315. Dam V, Onland-Moret NC, Verschuren WMM, Boer JMA, Benschop L, Franx A, Moons KGM, Boersma E, van der Schouw YT, CREW-consortium. Cardiovascular risk model performance in women with and without hypertensive disorders of pregnancy. *Heart* 2019;105:330-336.
316. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, Smith GN, Gore GC, Ray JG, Nerenberg K, Platt RW. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation* 2019;139:1069-1079.
317. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Iglund J, Nygard O, Iversen AC, Daltveit AK. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008337.
318. Grandi SM, Reynier P, Platt RW, Basso O, Filion KB. The timing of onset of hypertensive disorders in pregnancy and the risk of incident hypertension and cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2018;270:273-275.
319. Timpka S, Markovitz A, Schyman T, Mogren I, Fraser A, Franks PW, Rich-Edwards JW. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:124.
320. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;62:905-914.
321. Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes* 2017;11:46-51.
322. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:96351-96358.
323. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, Han L. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod* 2021;36:1108-1119.
324. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1276-1284.
325. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-776.
326. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget* 2018;9:8756-8764.

327. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas* 2007;56:411-419.
328. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:33715-33721.
329. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012;19:1081-1087.
330. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health* 2016;34:89-100.
331. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int* 2019:[Online ahead of print].
332. Ibrahim A, Ali M, Kiernan TJ, Stack AG. Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. *Eur Cardiol* 2018;13:98-103.
333. Miner M, Nehra A, Jackson G, Bhasin S, Billups K, Burnett AL, Buvat J, Carson C, Cunningham G, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hackett G, Kloner RA, Kostis JB, LaFlamme KE, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel A, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu F. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. *Am J Med* 2014;127:174-182.
334. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 2006;50:721-731. ESC Guidelines 3321
335. Vlachopoulos CV, Terentes-Prinzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:99-109.
336. Zhao B, Zhang W. Does erectile dysfunction independently predict cardiovascular events? It's time to act on the evidence. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1307-1311.
337. Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2015;30:383-390.
338. Fan Y, Hu B, Man C, Cui F. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *World J Urol* 2018;36:1681-1689.
339. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doulmas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual Dysfunction, Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:130-142.
340. Osondu CU, Vo B, Oni ET, Blaha MJ, Veledar E, Feldman T, Agatston AS, Nasir K, Aneni EC. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2018;23:9-20.
341. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh TC. The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review. *Am J Mens Health* 2017;11:552-563.
342. Gowani Z, Uddin SMI, Mirbolouk M, Ayyaz D, Billups KL, Miner M, Feldman DI, Blaha MJ. Vascular Erectile Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Disease. *Curr Sex Health Rep* 2017;9:305-312.
343. Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, Blumenthal RS, Nasir K, Miner MM, Billups KL, Blaha MJ. Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. *Am J Med* 2016;129:251-259.
344. Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, Areskoung Josefsson K. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. *Sex Med* 2018;6:75-89.
345. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34:2034-2046.
346. Rachamin Y, Grischott T, Rosemann T, Meyer MR. Inferior control of lowdensity lipoprotein cholesterol in women is the primary sex difference in modifiable cardiovascular risk: A large-scale, cross-sectional study in primary care. *Atherosclerosis* 2021;324:141-147.
347. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;113:1611-1615.
348. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, Deswal A, Bozkurt B, Ballantyne CM, Petersen LA. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2015;115:21-26.
349. Xia S, Du X, Guo L, Du J, Arnott C, Lam CSP, Huffman MD, Arima H, Yuan Y, Zheng Y, Wu S, Guang X, Zhou X, Lin H, Cheng X, Anderson CS, Dong J, Ma C. Sex Differences in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in China. *Circulation* 2020;141:530-539.
350. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, Harris M, Usherwood T, MacMahon S, Lyford M, Woodward M. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart* 2017;103:492-498.
351. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation* 2011;124:2145-2154.
352. Wandell PE, de Waard AM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, Sondergaard J, Sonderlund AL, Kral N, Seifert B, Korevaar JC, Schellevis FG, Carlsson AC. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: A systematic review. *Fam Pract* 2018;35:383-398.
353. Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart* 2019;105:881-888.
354. Lee WW, Choi KC, Yum RW, Yu DS, Chair SY. Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 2016;53:331-341.
355. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, Zions DL, Safaeinili N, Fischer M, Thadanev Israni S, Asch SM, Verghese A. Practices to Foster Physician Presence and Connection With Patients in the Clinical Encounter. *JAMA* 2020;323:70-81.
356. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009;64:527-537.
357. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;6:42.
358. Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320913379.
359. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882-887 e881.
360. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci* 2016;351:387-399.
361. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-2948.
362. Arlt AD, Nestoriuc Y, Rief W. Why current drug adherence programs fail: addressing psychological risk factors of nonadherence. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:326-333.
363. Easthall C, Taylor N, Bhattacharya D. Barriers to medication adherence in patients prescribed medicines for the prevention of cardiovascular disease: a conceptual framework. *Int J Pharm Pract* 2019;27:223-231.

364. Seabury SA, Dougherty JS, Sullivan J. Medication adherence as a measure of the quality of care provided by physicians. *Am J Manag Care* 2019;25:78 83.
365. Schneider APH, Gaedke MA, Garcez A, Barcellos NT, Paniz VMV. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract* 2018;72:[Epub].
366. Albarquni L, Doust J, Glasziou P. Patient preferences for cardiovascular preventive medication: a systematic review. *Heart* 2017;103:1578 1586.
367. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J* 2018;48:414 421.
368. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:547 559.
369. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD012675.
370. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The costeffectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ* 2013;14:789 797.
371. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1270 1281.
372. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, Erickson KI, Hillman CH, Jakicic JM, Janz KF, Katzmarzyk PT, Kraus WE, Macko RF, Marquez DX, McTiernan A, Pate RR, Pescatello LS, Whitt-Glover MC. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *J Phys Act Health* 2018;1 11.
373. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a metaanalysis. *Circulation* 2011;124:789 795.
374. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, Barthelemy JC, Edouard P. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1262 1267.
375. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, Whincup P, Diaz KM, Hooker SP, Chernofsky A, Larson MG, Spartano N, Vasana RS, Dohrn IM, Hagstromer M, Edwardson C, Yates T, Shirota E, Anderssen SA, Lee IM. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4570.
376. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ, Edwards P, Woodcock J, Brage S, Wijndaele K. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018;33:811 829.
377. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:123 132. 3322 ESC Guidelines
378. Liu Y, Lee DC, Li Y, Zhu W, Zhang R, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:499 508.
379. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, Prokop LJ, Vinciguerra M, Lopez-Jimenez F. The association of resistance training with mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1647 1665.
380. Cradock KA, OL G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KA. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14:18.
381. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. *Transl Behav Med* 2019;9:147 157.
382. Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-Based Wearable Activity Trackers Increase Physical Activity Participation: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e11819.
383. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:i3857.
384. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, Kaur A, Friedemann Smith C, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002495.
385. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012;9:e1001335.
386. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Adami HO, Blair CK, Borch KB, Boyd E, Check DP, Fournier A, Freedman ND, Gunter M, Johansson M, Khaw KT, Linet MS, Orsini N, Park Y, Riboli E, Robien K, Schairer C, Sesso H, Spriggs M, Van Dusen R, Wolk A, Matthews CE, Patel AV. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med* 2016;176:816 825.
387. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, Campbell PT, Freedman M, Weiderpass E, Adami HO, Linet MS, Lee IM, Matthews CE. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959 967.
388. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17 96.
389. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP, American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334 1359.
390. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Association between Bout Duration of Physical Activity and Health: Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1213 1219.
391. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1575 1581.
392. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S364 369; discussion S419-320.

393. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. *BMJ* 2012;345:e7279.
394. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR, Jr., Jackson AW, Sjostrom M, Blair SN. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a439.
395. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2015;26:303-310.
396. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, Powell L, Van Cauwenberg J, Dall P, Hamer M, Stamatakis E. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with metaanalysis of experimental and observational studies. *Br J Sports Med* 2019;53:370-376.
397. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219-229.
398. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1227-1241.
399. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, Lewis CE, Owen N, Perry CK, Siddique J, Yong CM, Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Stroke Council. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e262-279.
400. Yates T, Edwardson CL, Celis-Morales C, Biddle SJH, Bodicoat D, Davies MJ, Eslinger D, Henson J, Kazi A, Khunti K, Sattar N, Sinclair AJ, Rowlands A, Velayudhan L, Zaccardi F, Gill JMR. Metabolic Effects of Breaking Prolonged Sitting With Standing or Light Walking in Older South Asians and White Europeans: A Randomized Acute Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75:139-146.
401. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients* 2013;5:3646-3683.
402. European Heart Network. Transforming European food and drink policies for cardiovascular health. <http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html> (21 July 2020).
403. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-1196.
404. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Fito M, Gea A, Hernan MA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra- Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
405. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf?sequence=1> (21 July 2020).
406. Guasch-Ferre M, Satija A, Blondin SA, Janiszewski M, Emlen E, O'Connor LE, Campbell WW, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison With Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. *Circulation* 2019;139:1828-1845.
407. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1209-1217.
408. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuev SE, Sampson L, Rexrode KM, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1538-1548.
409. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV, American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1-e23.
410. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:632-647.
411. Willett W, Rockstrom J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, Garnett T, Tilman D, DeClerck F, Wood A, Jonell M, Clark M, Gordon LJ, Fanzo J, Hawkes C, Zurayk R, Rivera JA, De Vries W, Majele Sibanda L, Afshin A, Chaudhary A, Herrero M, Agustina R, Branca F, Lartey A, Fan S, Crona B, Fox E, Bignet V, Troell M, Lindahl T, Singh S, Cornell SE, Srinath Reddy K, Narain S, Nishtar S, Murray CJL. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;393:447-492.
412. World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18.12-eng.pdf?ua=1> (21 July 2020). ESC Guidelines 3323
413. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Griego S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuijman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-1523.
414. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, Bennett DA, Chen Y, Dong C, Hu R, Zhou G, Yu B, Jia W, Parish S, Clarke R, Davey Smith G, Collins R, Holmes MV, Li L, Peto R, Chen Z, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;393:1831-1842.
415. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadin A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DI, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folkersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Sacerdote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhreeva O, Sluijs I, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doevendans PA, Cramer MJ, van

- der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaidis AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Malyutina S, Voevoda MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmieri J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjonneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgenson E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogeveen RC, Hakonarson H, Rotter JI, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimaki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whittaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP, InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;349:g4164.
416. Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, Cheung K, Bala MM, Valli C, Rabassa M, Sit D, Milio K, Sadeghirad B, Agarwal A, Zea AM, Lee Y, Han MA, Vernooij RWM, Alonso-Coello P, Guyatt GH, El Dib R. Effect of Lower Versus Higher Red Meat Intake on Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review of Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2019;171:721-731.
417. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, Carnethon MR, Ning H, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM, Allen NB. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *JAMA Intern Med* 2020;180:503-512.
418. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;15:725-737.
419. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, Fagherazzi G, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Kuhn T, Kaaks R, Boeing H, Aleksandrova K, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Weiderpass E, Skeie G, Parr CL, Quiros JR, Agudo A, Sanchez MJ, Amiano P, Cirera L, Ardanaz E, Khaw KT, Tong TYN, Schmidt JA, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WMM, Boer JMA, Vermeulen R, Ramne S, Sonestedt E, van Guelpen B, Holgersson PL, Tsilidis KK, Heath AK, Muller D, Riboli E, Gunter MJ, Murphy N. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med* 2019;179:1479-1490.
420. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (21 July 2020).
421. Sundfor TM, Svendsen M, Heggen E, Dushanov S, Klemsdal TO, Tonstad S. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110:832-841.
422. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601-1613.
423. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
424. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusuf K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S, PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;388:465-475.
425. Cappuccio FP, Campbell NR. Population Dietary Salt Reduction and the Risk of Cardiovascular Disease: A Commentary on Recent Evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:4-5.
426. He FJ, Ma Y, Campbell NRC, MacGregor GA, Cogswell ME, Cook NR. Formulas to Estimate Dietary Sodium Intake From Spot Urine Alter Sodium-Mortality Relationship. *Hypertension* 2019;74:572-580.
427. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1378.
428. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE, VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
429. Huang T, Afzal S, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Millwood IY, Walters RG, Chen Y, Chen N, Gao R, Chen J, Clarke R, Chen Z, Ellervik C, Nordestgaard BG, Lv J, Li L, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. *BMC Med* 2019;17:160.
430. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6879.
431. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2013;28:119-130.
432. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2014;29:79-88.
433. Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, Anniballi G, Griffo E, Mangione A, Cipriano P, Viscovo D, Clemente G, Landberg R, Pacini G, Rivellese AA, Riccardi G. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:837-844.
434. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
435. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320-326.
436. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588-2593.
437. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:256-269.
438. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:278-288.
439. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/limit-red-processed-meat> (21 July 2020).
440. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieffe-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause-specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.

441. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024 1033.
442. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD003177.
443. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225 234.
444. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013543.
445. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Ridker PM, Ray KK, Katona BG, Himmelman A, Loss LE, Rensfeldt M, Lundstrom T, Agrawal R, Menon V, Wolski K, Nissen SE. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2268 2280.
446. Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, Thelle DS. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter? *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1986 1993.
447. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017;359:j5024.
448. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Br J Nutr* 2014;112:214 219.
449. Peng D, Fong A, Pelt AV. Original Research: The Effects of Red Yeast Rice Supplementation on Cholesterol Levels in Adults. *Am J Nurs* 2017;117:46 54.
450. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:1001 1011.
451. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, Unick J, Wadden T, Wagenknecht L, Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group. Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1345 1355.
452. Howell S, Kones R. "Calories in, calories out" and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017;313:E608 E612.
453. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, Kiflen R, Quadri K, Kwon HY, Karamouzian M, Adams-Webber T, Ahmed W, Damanhoury S, Zeraatkar D, Nikolakopoulou A, Tsuyuki RT, Tian J, Yang K, Guyatt GH, Johnston BC. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2020;369:m696.
454. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:968 979.
455. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1223 1232.
456. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, Sharma P, Fraser C, MacLennan G. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849.
457. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med* 2016;129:407 415 e404.
458. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, Becatti M, Fiorillo C, Marcucci R, Casini A. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVEG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation* 2018;137:1103 1113.
459. Huang RY, Huang CC, Hu FB, Chavarro JE. Vegetarian Diets and Weight Reduction: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med* 2016;31:109 116.
460. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393:434 445.
461. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, Willard KE, Maki KC. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol* 2019;13:689 711 e681.
462. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;3:e419 e428.
463. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients* 2019;11:2442.
464. Kane JA, Mehmood T, Munir I, Kamran H, Kariyanna PT, Zhyvotovska A, Yusupov D, Suleman UJ, Gustafson DR, McFarlane SI. Cardiovascular Risk Reduction Associated with Pharmacological Weight Loss: A Meta-Analysis. *Int J Clin Res Trials* 2019;4:131.
465. Barber S, Thornicroft G. Reducing the Mortality Gap in People With Severe Mental Disorders: The Role of Lifestyle Psychosocial Interventions. *Front Psychiatry* 2018;9:463.
466. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD002902.
467. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134 140.
468. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25 32.
469. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE, Ingle K, Miller P, Hinderliter A. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation* 2016;133:1341 1350.
470. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:972 979.
471. Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:350 358.

472. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2020;25:919 926.
473. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2683 2693.
474. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2014;348:g1151.
475. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K, Hall SM. Efficacy of initiating tobacco dependence treatment in inpatient psychiatry: a randomized controlled trial. *Am J Public Health* 2014;104:1557 1565.
476. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD004366.
477. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci* 2017;20:161 171.
478. Palmer VJ, Lewis M, Stylianopolous V, Furler J. Primary care prevention of the cardiovascular health crisis for people with severe mental illnesses: The elephant in the room. *Aust J Gen Pract* 2018;47:846 850.
479. Druss BG, von Esenwein SA, Compton MT, Rask KJ, Zhao L, Parker RM. A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access, Referral, and Evaluation (PCARE) study. *Am J Psychiatry* 2010;167:151 159.
480. Osborn D, Burton A, Walters K, Atkins L, Barnes T, Blackburn R, Craig T, Gilbert H, Gray B, Hardoon S, Heinkel S, Holt R, Hunter R, Johnston C, King ESC Guidelines 3325 M, Leibowitz J, Marston L, Michie S, Morris R, Morris S, Nazareth I, Omar R, Petersen I, Peveler R, Pinfold V, Stevenson F, Zomer E. Primary care management of cardiovascular risk for people with severe mental illnesses: the Primrose research programme including cluster RCT. Southampton (UK); 2019.
481. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2015;78:123 129.
482. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, Wang Q, Kawachi I, Patton KK, Fitzpatrick AL, Kop WJ, Longstreth WT, Jr., Glymour MM. Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2017;48:43 48.
483. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V, Parashar S, Shah AJ, Ho PM, Spertus JA. Depression Treatment and 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation* 2017;135:1681 1689.
484. Smolderen KG, Spertus JA, Gosch K, Dreyer RP, D'Onofrio G, Lichtman JH, Geda M, Beltrame J, Safdar B, Bueno H, Krumholz HM. Depression Treatment and Health Status Outcomes in Young Patients With Acute Myocardial Infarction: Insights From the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). *Circulation* 2017;135:1762 1764.
485. Tully PJ, Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;5:e009128.
486. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, Kortelainen ML, Huikuri HV. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J* 2012;33:745 751.
487. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86 97.
488. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233 239.
489. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD000146.
490. HughesJR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000031.
491. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD006103.
492. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD013308.
493. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;110:968 970.
494. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, Joseph L, Reynier PM, Filion KB. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e002458.
495. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* 2018;379:623 632.
496. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schottker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H, CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015;350:h1551.
497. Gellert C, Schottker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:837 844.
498. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, De Backer G, Perier MC, Empana JP, Reiner Z, Fras Z, Jennings C, Kotseva K, Wood D, Keil U, EUROASPIRE Study Group. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1212 1219.
499. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction* 2014;109:1414 1425.
500. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, Iskander A, Lauzon C, Srivastava N, Clarke A, Cassavar D, Dion D, Haught H, Mehta SR, Baril JF, Lambert C, Madan M, Abramson BL, Dehghani P, EVITA Investigators. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2016;133:21 30.
501. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507 2520.
502. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:622 631.
503. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD010216.
504. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M,

- Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629-637.
505. Li J, Hajek P, Pesola F, Wu Q, Phillips-Waller A, Przulj D, Myers Smith K, Bisal N, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz ML, McRobbie H, Parrott S. Costeffectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial. *Addiction* 2020;115:507-517.
506. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, Panagiotakos D, Prescott EB, Tiberi M, Vassiliou VS, Lochen ML. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320941993.
507. European Heart Network. Electronic cigarettes and cardiovascular disease: an update from the European Heart Network <http://www.ehnheart.org/compo> nent/attachments/attachments.html?task=attachment&id=3093 (21 July 2020).
508. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallee PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touze E, Varenne O, Vicaut E, Yelles N, Bruckert E, Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9.
509. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-1361.
510. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem* 2018;52:6166.
511. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, Delaney SR, Jaffe AS, Shamburek R, Amar M, Remaley AT. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 2020;5:540548.
512. Penson P, Martin SS, Henney NC, Banach M. Comparison of LDL-C calculation by Friedewald and Martin/Hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America [abstract]. *Eur Heart J* 2020;41(Suppl 2):2932.
513. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302-1309.
514. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Mackay DF, Lewsey J, Mark PB, Gray SR, Ferguson LD, Anderson JJ, Lyall DM, Cleland JG, Jhund PS, Gill JMR, Pell JP, Sattar N, Welsh P. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019;140:542552.
515. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
516. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
517. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecrois G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiger AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
518. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, Santos RD, Wei C, Revkin J, Yunis C, Tardif JC, Shear CL, Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events (SPIRE) Investigators. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol* 2018;12:958-965.
519. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2016;37:1079-1081.
520. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
521. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
522. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-1405.
523. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758-769.
524. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA, GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:1580-1590.
525. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R, SHARP Investigators. 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* 2011;377:2181-2192.
526. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of Anti-PCSK9 Antibodies in the Treatment of Patients with Statin Intolerance. *Curr Med Chem* 2018;25:1538-1548.
527. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of

- the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-2561.
528. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitziel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, König I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072-2082.
529. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:297-304.
530. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507-1519.
531. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-1639.
532. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev* 2017;75:731-767.
533. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation* 2018;138:770-781.
534. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314-345.
535. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Jr., Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
536. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M, FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
537. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 2020;396:1644-1652.
538. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:4074-15.
539. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:1637-1643.
540. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:1171-25.
541. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keefe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knudman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorklund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Armoyle P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB, Sr., Cooper C, Kavousi M, Welin L, Rousset R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Leening M, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smolter S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015;314:5260.
542. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582.
543. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85:1303-1309.
544. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. 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;4:829-839.
545. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomised controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72:3544.
546. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:2382-248.
547. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F, AURORA Study Group.

- Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:13951407.
548. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:23432349.
549. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883891.
550. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:945960.
551. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:18131821.
552. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957967.
553. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184191.
554. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:22852295.
555. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr., Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:21032116.
556. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:829840.
557. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT, Jr., Pajewski NM, SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:26732682.
558. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613622.
559. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:15751585.
560. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290300.
561. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:11241131.
562. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment versus monotherapy in hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:36543661.
563. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, Jaffe MG, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019;37:17681774.
564. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension* 2017;70:10421048.
565. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salisbury J, McInnes G, Brown MJ, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006986.
566. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895906.
567. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:24172428.
568. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:20322043.
569. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T, Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011;29:16491659.
570. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ, 3rd, Graff A, Shojaaee A, Wawerzack WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil β -hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:404412.
571. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012;32:649664.

572. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salisbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension WithAlgorithmbasedTherapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet DiabetesEndocrinol* 2018;6:464475.
573. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:15401550.
574. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, Mill JG, Lotufo PA, Amodeo C, Batista MC, Bodanese LC, Carvalho ACC, Castro I, Chaves H, Costa EAS, Feitosa GS, Franco RJS, Fuchs FD, Guimaraes AC, Jardim PC, Machado CA, Magalhaes ME, Mion D, Jr., Nascimento RM, Nobre F, Nobrega AC, Ribeiro ALP, Rodrigues-Sobrinho CR, Sanjuliani AF, Teixeira M, Krieger JE, ReHOT Investigators. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension* 2018;71:681690.
575. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:15471559.
576. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:22042213.
577. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165182.
578. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanos F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959968.
579. Siu AL, US Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;163:778786.
580. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, Kario K, Sung SH, Chen CH, Wang TD, Cheng HM. Effect Modification by Age on the Benefit or Harm of Antihypertensive Treatment for Elderly Hypertensives: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens* 2019;32:163174.
581. Verma AA, Khuu W, Tadrus M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med* 2018;15:e1002584.
582. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195211.
583. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia* 2012;55:15641567.
584. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:30353087.
585. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Snihotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet DiabetesEndocrinol* 2019;7:344355.
586. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, Amona RA, El Nahas K, Suleiman N, Alnaama A, Al-Hamaq A, Charlson M, Wells MT, Al-Abdulla S, Abou-Samra AB. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet DiabetesEndocrinol* 2020;8:477489.
587. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837853.
588. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:25602572.
589. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854865.
590. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:3139.
591. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet DiabetesEndocrinol* 2019;7:776785.
592. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221228.
593. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129139.
594. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S, Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and

- cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:15191529.
595. Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Lakshmanan M, Mellbin L, Probstfield J, Riddle MC, Shaw JE, Avezum A, Basile JN, Cushman WC, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Pais P, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Sheu WH, Ryden L. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J* 2020:[Online ahead of print].
596. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, Jensen TJ, Rasmussen S, Saevereid HA, Verma S, Buse JB. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Patients With and Without Baseline Metformin Use: Post Hoc Analyses of the LEADER Trial. *Diabetes Care* 2020;43:e108e110.
597. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, Jun M, Jardine MJ, Zoungas S, Pollock C, Mahaffey KW, Neal B, Heerspink HJL. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:382390.
598. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW, CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:22952306.
599. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:14361446.
600. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:19952008.
601. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:14131424.
602. Sattar N, McMurray JJ, Cheng AY. Cardiorenal risk reduction guidance in diabetes: can we reach consensus? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:357360.
603. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G, Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:452461.
604. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, Lyall DM, Iliodromiti S, McLaren J, Anderson J, Welsh P, Mackay DF, Pell JP, Sattar N, Gill JMR, Gray SR. Associations Between Diabetes and Both Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Are Modified by Grip Strength: Evidence From UK Biobank, a Prospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2017;40:17101718.
605. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:17651772.
606. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travers F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:22882298.
607. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232242.
608. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:13171326.
609. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F, EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:13271335.
610. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:6979.
611. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:21172128.
612. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644657.
613. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347357.
614. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:14251435.
615. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T, REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121130.
616. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:4652.
617. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillonn D, Backlund JY, Lachin

- JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:4553.
618. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers M, Greenlaw N, Tillin T, Hramiak I, Hughes AD, Jenkins AJ, Klein BEK, Klein R, Ooi TC, Rossing P, Stehouwer CDA, Sattar N, Colhoun HM, REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:597609.
619. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:18491860.
620. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:13291339.
621. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, Godino C, Regazzoli D, Reimers B, De Caterina R, Condorelli G, Ferrante G, Stefanini GG. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:14871495.
622. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407477.
623. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:3478.
624. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:15291539.
625. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, Khunti K. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:70.
626. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM, ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:15091518.
627. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G, ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:10361046.
628. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, Kon DLC, Roberts DH, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD, Mehta JL. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:29152929.
629. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277287.
630. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40:607617.
631. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306313.
632. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, Morais J, Verheugt FW, De Caterina R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:319327.
633. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Santoso A, Gamra H, Talukder S, Christou C, Girish P, Yeates K, Xavier F, Dagenais G, Rocha C, McCready T, Tyrwhitt J, Bosch J, Pais P, International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021;384:216228.
634. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanan A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:231241.
635. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF, ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and anti-thrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:17081713, 1713a-1713b.
636. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ, CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:11191131.
637. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ, CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;380:752762.
638. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001800.
639. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD003331.
640. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, Voller H, Schmid JP, Davos CH. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence-based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:17561774.
641. Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of Cardiac Rehabilitation Dose on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:16441659.
642. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;232:294303.

643. Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD007131.
644. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart* 2013;99:1421-1430.
645. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferrero S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D, EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;35:1411-1420.
646. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.
647. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, Cowie A, Zawada A, Taylor RS. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007130.
648. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, Briffa T, Bauman A, Redfern J, Neubeck L. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:260-271.
649. Verschueren S, Eskes AM, Maaskant JM, Roest AM, Latour CHM, Op Reimer WS. The effect of exercise therapy on depressive and anxious symptoms in patients with ischemic heart disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 2018;105:809-1.
650. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1430-1443.
651. Shields GE, Wells A, Doherty P, Heagerty A, Buck D, Davies LM. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Heart* 2018;104:1403-1410.
652. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogossova NG, Zdrengeha D, Niebauer J, Mendes M, Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:410-418.
653. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Koudi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries: results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;228:58-67.
654. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, Grace SL, Chaves G, Rac V, Daou-Kabboul T, Bielecki JM, Alter DA, Krahn M. Comparative Effectiveness of the Core Components of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2018;7:514.
655. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HK, Bridges C, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD008895.
656. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, LaGerche A, Schmied C, Solberg EE, Halle M, Adami E, Biffi A, Carre F, Caselli S, Papadakis M, Pressler A, Rasmussen H, Serratos L, Sharma S, van Buuren F, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:13-18.
657. Abreu A, Frederix I, Dendale P, Janssen A, Doherty P, Piepoli MF, Voller H, Secondary Prevention and Rehabilitation Section of EAPC. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320924912.
658. Hansen D, Rovelo Ruiz G, Doherty P, Iliou MC, Vromen T, Hinton S, Frederix I, Wilhelm M, Schmid JP, Abreu A, Ambrosetti M, Garcia-Porrero E, Coninx K, Dendale P, EAPC EXPERT working group. Do clinicians prescribe exercises similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT working group survey. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:682-691.
659. Hansen D, Dendale P, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Niebauer J, Cornelissen V, Pedretti R, Geurts E, Ruiz GR, Corra U, Schmid JP, Greco E, Davos CH, Edelmann F, Abreu A, Rauch B, Ambrosetti M, Braga SS, Barna O, Beckers P, Bussotti M, Faggard R, Faggiano P, Garcia-Porrero E, Koudi E, Lamotte M, Neunhauserer D, Reibis R, Spruit MA, Stettler C, Takken T, Tonoli C, Vigorito C, Voller H, Doherty P. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1017-1031.
660. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The Contribution of Individual Exercise Training Components to Clinical Outcomes in Randomised Controlled Trials of Cardiac Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-regression. *Sports Med Open* 2017;3:19.
661. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Z, Stoerk S, Tokgozoglul, Tsioufis C, Vulic D, Wood D, EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:824-835.
662. Resurreccion DM, Moreno-Peral P, Gomez-Herranz M, Rubio-Valera M, Pastor L, Caldas de Almeida JM, Motrico E. Factors associated with non-participation in and dropout from cardiac rehabilitation programmes: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:38-47.
663. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:25.
664. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit ventricular recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194-2204.
665. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-38.
666. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1847-1851.

667. Sniderman AD, Thanassoulis G, Wilkins JT, Furberg CD, Pencina M. Sick Individuals and Sick Populations by Geoffrey Rose: Cardiovascular Prevention Updated. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010049.
668. Doyle YG, Furey A, Flowers J. Sick individuals and sick populations: 20 years later. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:396-398.
669. Sorensen K, Pelikan JM, Rothlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, Fullam J, Kondilis B, Agrafiotis D, Uiters E, Falcon M, Mensing M, Tchamov K, van den Broucke S, Brand H, HLS-EU Consortium. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health* 2015;25:1053-1058.
670. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council S. Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e48-e74.
671. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D, PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013;23:409-421.
672. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs DR, Jr., Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Council on Peripheral Vascular Disease, the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Population approaches to improved diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:1514-1563.
673. Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, Newby DE, Mills NL. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:1039-1048.
674. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1295.
675. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:656-672.
676. Haines A, Ebi K. The Imperative for Climate Action to Protect Health. *N Engl J Med* 2019;380:263-273.
677. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
678. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
679. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kasrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
680. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-1367.
681. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
682. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
683. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
684. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, Richardt G, Liebetau C, Witzensichler B, Antonucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katas HA, Sibbing D, Seyant M, Janick M, Boncompagni D, Hilsz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Casese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schühlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kasrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-1534.
685. Navarese EP, Khan SU, Kolodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, Gurbel PA, De Servi S, Budaj A, Bartorelli A, Trabattoni D, Ohman EM, Wallentin L, Roe MT, James S. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation* 2020;142:1501-160.
686. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMARTDATE Investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1274-1284.
687. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166.
688. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1274-1275.
689. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA, THEMIS Steering

- Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:13091320.
690. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gillard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EW, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
691. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:13581367.
692. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257261.
693. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810819.3332 ESC Guidelines Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713> by guest on 16 November 2021
694. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774784.
695. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;8:216224.
696. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, Ambrosy AP, Mentz RJ, Konstam MA, Nodari S, Subacius HP, Fonarow GC, Bonow RO, Gheorghiade M, EVEREST Trial Investigators. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:574581.
697. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:14281434.
698. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Can J Cardiol* 2015;31:195202.
699. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8:3340.
700. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:14391450.
701. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003331.
702. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:14291435.
703. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:14501456.
704. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:23122318.
705. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293302.
706. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772776.
707. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:9931004.
708. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539548.
709. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, McCague K, Rocha R, Velazquez EJ, PIONEER-HF Investigators. Initiation of Angiotensin-Nephrilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:202207.
710. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, ALB J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:9981007.
711. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:12951302.
712. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:16511658.
713. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:13491355.
714. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:20012007.
715. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:21942199.
716. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:913.
717. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS

- Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:2152-25.
718. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
719. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:1121.
720. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, Lefkowitz MP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Rizkala AR, Sabarwal SV, Shah AM, Shah SJ, Shi VC, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Cikes M, Goncalvesova E, Katova T, Kosztin A, Lelonek M, Sweitzer N, Vardeny O, Claggett B, Jhund PS, Solomon SD. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 2020;141:3383-351.
721. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K, Lang CC, Cleland JG, Ter Maaten JM, Metra M, Anker SD, van der Harst P, Ng LL, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Meyer S, Lam CSP, ASIAN-HF investigators, Voors AA. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet* 2019;394:1254-1263.
722. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893.
723. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD003838.
724. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
725. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
726. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938-1945.
727. Cina CS, Devereaux PJ, McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2795-804. *Vasc Med* 2006;11:61-63.
728. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of ESC Guidelines 3333 Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713> by guest on 16 November 2023. vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
729. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
730. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of Care in the United Kingdom after Removal of Financial Incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948-957.
731. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
732. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.
733. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840-855.
734. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018;49:814-819.
735. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, Nicoll JAR, Sudlow CLM, Cordonnier C, Wardlaw JM, Smith C, Al-Shahi Salman R. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol* 2018;17:232-240.
736. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
737. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
738. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz RL, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
739. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
740. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gargalanes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
741. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019;4:198-223.
742. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkow SD, Fox KA, Calif RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
743. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of

- death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:7186.
744. ESPRIT Study Group, Halkes PH, 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* 2006;367:1665-1673.
745. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
746. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS, SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375:3543.
747. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-825.
748. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
749. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
750. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-225.
751. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:1119.
752. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000248.
753. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P, Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischaemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
754. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC, THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke* 2020;51:3504-3513.
755. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207-217.
756. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grund M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K, RE-SPECTESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380:1906-1917.
757. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ, NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-2201.
758. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
759. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, Chen CH. Comparative Effectiveness of Blood Pressure-lowering Drugs in Patients who have Already Suffered From Stroke: Traditional and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3302.
760. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the 3334 ESC Guidelines Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713> by guest on 16 November 2021 Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016;67:63-69.
761. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, Peri K, Benavente OR, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:722-729.
762. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
763. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-1129.
764. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT, Jr., Manolio T, Beauchamp N, Price T, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001;57:1222-1229.
765. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010;41:600-606.
766. Katsanos AH, Filippatos A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikelidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsigoulis G. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension* 2017;69:1711-1719.
767. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN, Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015;61:2S41-S.
768. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events

- among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;19:307314.
769. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463474.
770. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35:28642872.
771. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tereshakovec AM, Braunwald E. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353361.
772. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglul L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338350.
773. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001330.
774. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219229.
775. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J* 2018;39:763816.
776. Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010;55:4853.
777. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145153.
778. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;231:283290.
779. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD005508.
780. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;87:12841286.
781. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:883895.
782. Mazari FA, Khan JA, Samuel N, Smith G, Carradice D, McCollum PC, Chetter IC. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. *Br J Surg* 2017;104:7683.
783. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, Smits TM, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed PT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, van Petersen A, Woltman K, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, Rouwet EV, Hunink MG. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:19361944.
784. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, van den Houten MML, Scheltinga MRM, Teijink JAW, Rouwet EV. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2019;69:12931308 e1292.
785. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
786. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:12811357.
787. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S, HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25:1724.
788. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Marwick TH, Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:18231838.
789. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP, FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:29612970.
790. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;11:749761.
791. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;131:13591366 e1356.
792. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial ESC Guidelines 3335 Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713> by

- [quest on 16](#), November 2021 Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost* 2019;19:16951703.
793. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;94:12611267.
794. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med* 2019;132:856861.
795. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:20502060.
796. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:22222231.
797. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:21592169.
798. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382:2028.
799. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985996.
800. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891911.
801. Dzshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension* 2017;70:854861.
802. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:620625.
803. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:290292.
804. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281289.
805. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:373383.
806. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart* 2010;96:398405.
807. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:117125.
808. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998;316:17841785.
809. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J* 2008;29:17178.
810. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008;10:618623.
811. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation* 2013;5:789.
812. Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. *Heart Rhythm* 2015;12:14241430.
813. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol* 2018;3:532540.
814. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ, ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2015;169:647654 e642.
815. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 2015;116:17671773.
816. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:4151.
817. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114:12171222.
818. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:897903.
819. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891975.
820. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, Bell SP, Fulmer T, Reuben DB, Zieman S, Rich MW. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:21492161.
821. Tran J, Norton R, Conrad N, Rahimian F, Canoy D, Nazarzadeh M, Rahimi K. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2018;15:e1002513.

822. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2017;248:382388.
823. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2016;10:3.
824. Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, Connelly DT, Hanlon P, Gallacher KI, Lee D, Mair FS. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *Europace* 2018;20:f329f336.
825. Tisminetzky M, Goldberg R, Gurwitz JH. Magnitude and Impact of Multimorbidity on Clinical Outcomes in Older Adults with Cardiovascular Disease: A Literature Review. *Clin Geriatr Med* 2016;32:227246.
826. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med* 2016;32:215226.
827. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Mamas MA, Timmis AD, Deanfield JE, Jernberg T, Hemingway H, Fox KAA, Gale CP. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS Med* 2018;15:e1002501.
828. Kim DH, Rich MW. Patient-Centred Care of Older Adults With Cardiovascular Disease and Multiple Chronic Conditions. *Can J Cardiol* 2016;32:10971107.
829. Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med* 2018;15:e1002545.
830. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236> (22 June 2021).
831. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health Care Spending, Utilization, and Quality 8 Years into Global Payment. *N Engl J Med* 2019;381:252263.
832. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020:[Online ahead of print].
833. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, 3336 ESC Guidelines Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713> by guest on 16 November 2021 Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, ESC Scientific Document Group, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:224233.
834. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:494495.
835. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. *Eur Heart J* 2019;40:27452749.
836. Casey DE, Jr., Thomas RJ, Bhalla V, Commodore-Mensah Y, Heidenreich PA, Kolte D, Muntner P, Smith SC, Jr., Spertus JA, Windle JR, Wozniak GD, Ziaeian B. 2019 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With High Blood Pressure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:26612706.
837. Drozda JP, Jr., Ferguson TB, Jr., Jneid H, Krumholz HM, Nallamothu BK, Olin JW, Ting HH. 2015 ACC/AHA Focused Update
- of Secondary Prevention Lipid Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:558587.

Remerciements

Tout d'abord nous tenons à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme notre formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

Aussi, nous remercions notre encadrant de mémoire, le Professeur MOUSSAOUI Fethi d'avoir accepté de nous encadrer dans la conception et l'élaboration de ce travail, et aussi pour le dévouement manifesté malgré toutes ses nombreuses occupations.

Nos remerciements s'adressent plus particulièrement à nos parents pour tous les conseils, pour tous les encouragements et pour tous les incommensurables sacrifices consentis pour toute notre formation.