



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**ANNEXES**

**Efficacité et efficacité des  
hypolipémiants :  
Une analyse centrée sur les statines**

**Juillet 2010**

Service Evaluation des médicaments  
Service Evaluation économique et Santé publique

## Annexe 1. Abréviations les plus courantes

Tableau 1 : Abréviations les plus courantes

Mot	Abréviation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	Afssaps
Autorisation de mise sur le marché	AMM
Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé	Anaes
Accident ischémique transitoire	AIT
Accident vasculaire cérébral	AVC
Affection de longue durée	ALD
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	AOMI
Cardio-vasculaire	CV
Cholesterol total	CT
Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés	CNAMTS
Coût-efficacité	CE
Echantillon généraliste des bénéficiaires	EGB
Essai Contrôlé Randomisé	ECR
Etude Permanente de la Prescription Médicale	EPPM
Facteur de risque	FDR
Groupe Homogène de Séjours	GHS
Haute Autorité de Santé	HAS
High-density lipoprotein cholesterol	HDL-c
Hypertension artérielle	HTA
Infarctus du myocarde	IDM
Insuffisance cardiaque	IC
Insuffisance rénale chronique	IRC
Low-density lipoprotein cholesterol	LDL-c
Non significatif	NS
Quality-adjusted Life Years	Qaly
Règles hygiéno-diététiques	RHD
Triglycérides	TG
Valeur cible biologique	VCB

## Annexe 2. Modèles SCORE et FRAMINGHAM pour le calcul de risque CV

Parmi l'ensemble des modèles de risque publiés, deux équations semblent rassembler un consensus professionnel : Framingham recalibré, modèle ayant été le plus largement validé prospectivement ; et SCORE, modèle dérivé de populations proches de la population française en termes de prévalence des maladies cardio-vasculaires. Le tableau suivant compare les caractéristiques de chacun des modèles<sup>1</sup>

### — Framingham

- L'étude de Framingham a fourni différents modèles, dans des populations variées, pour estimer le risque cardio-vasculaire de morbidité ou de mortalité soit coronarienne soit vasculaire cérébrale.
- Ces modèles (principalement le modèle d'estimation du risque d'accident coronarien) sont performants pour classer les patients et prédire un risque d'événement cardiovasculaire à 5 ou 10 ans.
- Un ajustement (ou recalibration) dans les populations pour lesquelles la prévalence des maladies cardio-vasculaires est basse est indispensable.
- Les résultats concordants d'études réalisées dans des populations françaises, espagnoles et allemandes suggèrent que la division du chiffre de RCV global estimé par le modèle de Framingham par un facteur constant compris entre 1,5 et 2 suffit à cette recalibration.

### — SCORE

- Les modèles de SCORE, publiés en 2003, sont issus de différentes études de cohortes européennes, deux équations de risque ayant été élaborées en fonction de la prévalence faible ou forte des maladies cardio-vasculaires.
- Ces modèles permettent de classer les patients par niveaux de risque. Leur performance n'a pas été évaluée dans une population française représentative.
- Ils ne permettent de prédire que des événements de mortalité (décès par maladie coronarienne ou par maladie cardio-vasculaire non coronarienne), ce qui représente au plan épidémiologique la garantie d'une meilleure qualité de mesure de l'événement, mais le risque de mortalité peut être moins pertinent pour le clinicien par rapport à un événement de morbidité.

Les modèles SCORE et Framingham peuvent être retrouvés sur les deux sites suivants :

- SCORE : <http://www.heartscore.org/>
- Framingham : <http://www.framinghamheartstudy.org/>

<sup>1</sup> Cette annexe a été réalisée à partir du document Anaes de 2004 « Méthodes d'évaluation du risque CV global » (1). Pour de plus amples informations, se reporter à ce document.

**Tableau 2. Comparaison des modèles SCORE et Framingham pour différents critères de choix d'un outil d'estimation du RCV global, d'après rapport Anaes 2004, (1).**

	SCORE	Framingham
<b>Événement prédit</b>	Mortalité cardio-vasculaire estimée comme la somme du risque de mortalité coronarienne et du risque de mortalité non coronarienne	- Morbidité cardio-vasculaire : des modèles distincts, ont été utilisés pour l'accident vasculaire cérébral, l'accident coronarien, les autres événements cardiovasculaires
<b>Variables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexe</li> <li>- Tabagisme actuel</li> <li>- Cholestérol</li> <li>- Pression artérielle systolique</li> <li>- Âge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexe</li> <li>- Tabagisme actuel</li> <li>- HDL-cholestérol</li> <li>- Pression artérielle systolique</li> <li>- Cholestérol</li> <li>- Diabète</li> <li>- Hypertrophie ventriculaire gauche</li> <li>- Traitement antihypertenseur</li> <li>- Âge</li> </ul>
<b>Horizon</b>	- Horizon illimité entre 40 et 65 ans -	- Horizon limité entre 4 à 10 ans (âge 30-74 ans)
<b>Validité interne</b>	- Plusieurs cohortes d'où une hétérogénéité des modes de recrutement, des mesures et du suivi	- Une étude de cohorte de qualité exemplaire
<b>Précision de l'estimation</b>	- Non documentée	- Documentée : mais degré de précision faible chez les diabétiques et chez les patients présentant une HVG (du fait d'effectifs réduits dans la cohorte)
<b>Transportabilité du modèle à d'autres populations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modèle dérivé à partir des cohortes belges, italiennes et espagnoles</li> <li>- Modèle validé sur les cohortes allemande et française</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modèle multivalidé sur une grande variété de cohortes</li> <li>- Recalibration possible dans les cohortes à faible prévalence (proposée sur des données françaises, anglaises et espagnoles)</li> </ul>
<b>Utilisation du modèle dans des populations françaises</b>	- Sur l'enquête PCV Metra (avec recalibration), sur parisienne (index C = 0,71)	- Sur l'enquête prospective les données INSIGHT, sur les données PRIME

\* = l'index C est équivalent à l'aire sous la courbe (ROC) : un index égal à 0,5 exprime que le modèle ne fait pas mieux que le hasard, un index égal à 1 exprime que le modèle discrimine parfaitement les malades des non- malades.

## Annexe 3. Tableau de concordance entre les g/l et les mmol/l

Tableau 3 : Tableau de concordance entre les g/l et les mmol/l

LDL cholestérol	
g/l	mmol/l
2,20	5,7
1,90	4,9
1,60	4,1
1,30	3,4
1,00	2,6
0,7	1,8

Triglycérides	
g/l	mmol/l
1,50	1,7
2,00	2,3

## Annexe 4. Détail des recommandations françaises publiées depuis 2005

### 1 Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA

#### ► Prise en charge

Chez le patient hypertendu, il est recommandé de prendre en compte à la fois le risque cardio-vasculaire estimé et les chiffres de pression artérielle (PA) pour adapter la stratégie thérapeutique. A ce titre, l'hypercholestérolémie des patients doit être prise en charge.

#### ► Traitements hypolipémiants recommandés

Des essais thérapeutiques randomisés utilisant des statines chez l'hypertendu ont été publiés. Il s'agit notamment des études AFCAPS/TexCAPS, HPS, ALLHAT, PROSPER et ASCOT-LLA.

Les statines peuvent apporter une protection CV, en particulier chez les patients à haut risque CV, en prévention primaire ou secondaire. Cependant, il faut garder en mémoire les risques de rhabdomyolyse, d'hépatite cytolitique et de trouble de la mémoire.

Ainsi, chez l'hypertendu **non diabétique**, en prévention primaire, une statine ayant montré son efficacité sur le risque coronarien est proposée :

- pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1,6 g/l (4,1 mmol/l), si le patient présente un autre facteur de risque cardio-vasculaire en plus de l'HTA ;
- pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1,3 g/l (3,4 mmol/l), si le patient présente 2 autres facteurs de risque cardio-vasculaire en plus de l'HTA.

Chez l'hypertendu **diabétique**, une statine est proposée en prévention primaire :

- pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1,3 g/l (3,4 mmol/l) ;
- pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1 g/l (2,6 mmol/l), si le patient présente un autre facteur de risque CV en plus de l'HTA et du diabète, et/ou une atteinte rénale et/ou une microalbuminurie.

Ce traitement ne sera débuté que si les taux de LDL-cholestérol recommandés ne sont pas atteints après 3 mois de mesures hygiéno-diététiques.

En prévention secondaire, un traitement par statine est proposé pour tous les patients hypertendus en cas de maladie coronarienne avérée pour atteindre un taux de LDL-cholestérol < 1 g/l (2,6 mmol/l).

### 2 Prise en charge de l'AOMI (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation)

Ces recommandations ont précisé les points suivants : l'AOMI est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique, dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS). L'IPS est le rapport de la pression systolique à la cheville sur la pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler. Les AOMI peuvent être classées en 4 stades.

#### 2.1 Patients asymptomatiques (stade I)

##### ► Définition

Les patients présentent des oblitérations artérielles sans symptôme associé. Les accidents cardio-vasculaires survenant chez ces sujets n'ayant ni antécédent, ni manifestation clinique préalable, et une AOMI asymptomatique avec un IPS (index de pression systolique) < 0,9 s'accompagnent d'un risque accru de morbi-mortalité cardio-vasculaire. Il est licite de considérer les sujets asymptomatiques avec un IPS < 0,90 comme ayant un risque cardio-vasculaire équivalent à celui des sujets symptomatiques en prévention secondaire : risque élevé équivalent de maladie coronaire

qui doit être pris en charge pour éviter la survenue d'événements cardiovasculaires graves, voire mortels.

► **Prise en charge**

Les facteurs de risque cardio-vasculaire habituels sont à rechercher systématiquement : âge, sexe, tabagisme, diabète, hypercholestérolémie et hypertension artérielle, mais aussi surcharge pondérale, sédentarité et abus d'alcool.

► **Traitements hypolipémiants recommandés**

Par extrapolation des résultats observés dans l'étude HPS (cf. paragraphe « patients claudicants » ci-dessous) et par accord professionnel, le groupe de travail recommande l'utilisation d'une statine (en considérant que l'effet observé dans l'étude HPS avec la simvastatine est un effet de classe thérapeutique non spécifique de la simvastatine) chez les patients ayant une AOMI asymptomatique, du fait du risque comparable de complications cardiovasculaires graves.

Chez le patient atteint d'AOMI asymptomatique ayant une hypercholestérolémie, la valeur cible à atteindre est un LDL < 1 g/l (2,6 mmol/l), équivalent de la prévention secondaire.

Aucun autre traitement hypolipémiant n'a été positionné dans le cadre de ces recommandations.

## **2.2 Patients claudicants (stade II)**

► **Définition**

Les patients présentent une ischémie d'effort (à la mise en charge) se manifestant aux membres inférieurs par une claudication intermittente et une absence de symptôme au repos. La claudication intermittente est estimée par le « périmètre de marche » selon deux modalités : distance de marche sans douleur et distance de marche absolue.

► **Prise en charge**

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé. Sa prise en charge doit reposer sur le contrôle des facteurs de risque, notamment l'hypercholestérolémie, pour éviter la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels, ou neurologiques.

► **Traitements hypolipémiants recommandés**

Chez le patient atteint d'AOMI asymptomatique ayant une hypercholestérolémie, la valeur cible à atteindre est un LDL < 1 g/l (2,6 mmol/l), équivalent de la prévention secondaire.

### **Statines**

Le bénéfice significatif du traitement par simvastatine (40 mg/j) par rapport à un placebo sur la survenue de décès toutes causes ou d'accidents CV majeurs (infarctus fatals ou non, AVC fatals ou non, revascularisation) chez des sujets à haut risque cardiovasculaire (pathologies coronariennes ou dans d'autres territoires artériels, diabète) est démontré dans l'essai randomisé HPS portant sur 20 536 patients publié en 2002. Cet effet de la simvastatine est indépendant du taux de cholestérol initial des patients. Une analyse de sous-groupe a été faite en fonction des pathologies vasculaires préexistantes, y compris AOMI symptomatiques, concernant la survenue d'accident vasculaire majeur : elle ne met pas en évidence de variations significatives du risque relatif quel que soit le groupe considéré. Du fait de ce bénéfice dans la population globale des sujets à haut risque d'événements cardio-vasculaires graves sur les décès de cause vasculaire et de toutes causes, cette étude peut être considérée comme de niveau de preuve.

Chez les patients à haut risque vasculaire, dont font partie les patients artéritiques symptomatiques, la prescription de statines est recommandée (Grade A) considérant que l'effet observé dans l'étude HPS avec la simvastatine est un effet de classe thérapeutique non spécifique de la simvastatine.

### **Autres hypocholestérolémiants**

Une méta-analyse Cochrane a retenu 7 essais cliniques de bonne qualité (698 patients) après revue exhaustive de la littérature (2). Aucun de ces essais n'étudiait les statines. Elle a étudié la réduction

de la mortalité chez des patients claudicants (3 essais retenus). La méta-analyse ne montre pas de résultat significatif. Il en est de même pour chacun des 3 essais pris individuellement.

### 2.3 Patients avec ischémie permanente chronique (stade III)

#### ► Définition

L'ischémie permanente chronique (ou ischémie critique) est définie par l'association de douleurs de décubitus apparaissant même au repos ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours avec une pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil.

À ce stade, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé.

#### ► Prise en charge

Chez le patient avec une ischémie permanente chronique, l'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre. La prise en compte des facteurs de risque CV reste de mise selon les principes décrits pour les populations de patients précédentes.

### 2.4 Patients avec ischémie aiguë (stade IV)

#### ► Définition

L'ischémie aiguë résulte d'une réduction brutale de la perfusion du membre. Le processus embolique ou thrombotique causal peut survenir comme accident évolutif d'une AOMI. Cette insuffisance artérielle aiguë met en jeu la viabilité immédiate du membre.

#### ► Prise en charge

L'ischémie aiguë requiert une intervention de désobstruction en urgence, l'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre. La prise en compte des facteurs de risque CV reste de mise selon les principes décrits pour les populations de patients précédentes.

## 3 Traitement médicamenteux du diabète de type 2

#### ► Définition

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2 : la morbidité et la mortalité cardiovasculaire y sont multipliées par un facteur 2 à 3 chez l'homme et 4 à 5 chez la femme. Ainsi, chez ces patients il est recommandé de normaliser la glycémie et de corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire associés.

#### ► Prise en charge

La prescription d'un hypolipémiant chez le diabétique ne doit pas être systématique. Les cibles pour le LDL-cholestérol ont été graduées selon un niveau de risque cardiovasculaire croissant :

- LDL- c < 1,9 g/l n'est réservé qu'au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvu de micro angiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans (grade B)
- LDL- c < 1,6 g/l (4,1 mmol/l) chez les autres patients présentant au plus un facteur de risque additionnel (grade B)
- LDL- c < 1,3 g/l (3,4 mmol/l) chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans. (grade B)
- LDL- c < 1 g/l (2,6 mmol/l)
- chez les patients en prévention secondaire
- ou à risque équivalent : ayant une atteinte rénale (albuminurie >300 mg/j ou DFG <60ml/min), ou un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque additionnels (Grade B)

### 3.1 Traitements hypolipémiants recommandés

Il est recommandé, au vu des essais d'intervention par hypolipémiants consacrés spécifiquement aux diabétiques (études HPS et CARDS) et de la compilation des essais comportant des sous-groupes de diabétiques, d'introduire, quel que soit le niveau du LDL-cholestérol, une statine ayant démontré une efficacité sur la réduction du risque de complication ischémique (atorvastatine, simvastatine) (Grade A).

Chez les patients diabétiques coronariens ou à risque CV majeur présentant une intolérance aux statines ou une hypertriglycéridémie exclusive LDL-c < 1 g/l (2,6 mmol/l) et TG > 2 g/l) et un HDL-c < 0,40 g/l ou bien encore une hypertriglycéridémie importante (TG > 4 g/l), l'utilisation du gemfibrozil est possible (Accord professionnel).

## 4 Infarctus cérébral ou accident ischémique transitoire

### 4.1 Objectif

Cette recommandation porte sur la prévention de l'ensemble des événements vasculaires [accident vasculaire cérébral (AVC), IDM et décès vasculaire], dans la mesure où l'infarctus cérébral confère non seulement un risque élevé de récurrence, mais aussi un risque conséquent d'IDM et de décès d'origine vasculaire.

### 4.2 Prise en charge des facteurs de risque associés et traitements hypolipémiants recommandés

L'hypercholestérolémie ne constitue pas un facteur de risque aussi bien établi pour la survenue d'un premier infarctus cérébral ou d'une récurrence que pour les affections coronariennes.

Néanmoins, deux larges essais ont été réalisés sur l'effet des statines chez des patients avec AVC, l'un avec la simvastatine (40 mg/jour) et l'autre avec l'atorvastatine à forte dose (80 mg/jour) ; il a été démontré une réduction des événements cardio-vasculaires dans les deux études et de récurrence d'AVC dans l'étude avec atorvastatine.

Sur la base des données disponibles, le groupe de travail a considéré que la recommandation de grade A chez les patients avec :

- Infarctus cérébral ou un AIT non cardio-embolique : Statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires
- Patients diabétiques ou coronariens : statines quel que soit le taux de LDL-c
- Infarctus cérébral ou AIT associé à une maladie athéromateuse et LDL-c < 1 g/l : statines envisageables
- Chez les patients à risque d'hémorragie cérébrale, les risques et bénéfices des statines n'a pas été étudié.

Pour le choix du régime de statines, il n'existe pas de comparaison directe quant à la prévention des AVC et autres événements vasculaires entre les différents régimes de statines (type de molécule, fortes doses *versus* faibles doses) et ayant montré un bénéfice chez les patients avec AVC.

## Annexe 5. Mise à jour des données cliniques sur les autres hypolipémiants publiées depuis 2005

Les études relatives aux autres hypolipémiants publiées depuis les recommandations Afssaps de 2005 (3) ont été recherchées et sélectionnées selon les critères présentés dans le chapitre « *méthode de travail, sélection de la littérature* ».

Sur ces critères, 11 études ont été retenues et leur qualité méthodologique analysée. La sélection finale a permis de retenir 5 études qui concernaient uniquement les fibrates, les omega 3 et l'ézétimibe. Les 6 autres ont été exclues pour les raisons suivantes :

- analyse en sous-groupes, *a posteriori* de l'essai initial : fibrates (4,5), acide nicotinique (6), Omega 3 (7)
- étude de suivi en ouvert, sans comparateur : gemfibrozil (8)
- absence de résultats dans l'article : étude OMEGA (9)

### Le fénofibrate

L'étude FIELD (10) a comparé l'efficacité du fénofibrate 200 mg/j par rapport au placebo en termes de prévention d'événements cardiovasculaires chez 9795 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 5 ans.

Méthode : étude contrôlée *versus* placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique (niveau de preuve 1).

Critères d'inclusion : patients diabétiques de type 2, âgés de 50 à 75 ans avec un taux de cholestérol total compris entre 3 et 6,5 mmol/l avec, soit un ratio CT/HDL-c  $\geq 4$ , soit 1 mmol/l < TG < 5 mmol/l.

Les patients ne sont pas sous statine au moment de l'inclusion.

Critères de jugement :

- Principal : nombre d'événements coronariens définis par les décès par coronaropathies et les IDM non mortels
- Secondaires : mortalité CV ou totale, IDM non fatal, AVC, procédure de revascularisation, événements cardiovasculaire (critère combiné)

Résultats : Après 5 ans de suivi, le nombre d'événements coronariens observés n'a pas été statistiquement différent entre les deux groupes : 256 événements (10,4%) dans le groupe fénofibrate 200 mg/j *versus* 288 (11,7%) dans le groupe placebo,  $p=0,16$ . Des réductions significatives ont été observées sur certains critères secondaires : IDM non fatal (HR=0.76 ;  $p=0.01$ ) ; procédures de revascularisation coronaire (HR=0.79 ;  $p=0.03$ ) et événements cardiovasculaires (HR=0.89 ;  $p=0.035$ ). Les critères de mortalité sont non significatifs.

Les résultats sont difficilement interprétables dans la mesure où d'autres traitements hypolipémiants ont été prescrits concomitamment sur la durée de suivi. Le groupe placebo s'est vu prescrire deux fois plus souvent un traitement hypolipémiant que le groupe intervention, le plus souvent une statine (17% versus 8%;  $p<0.0001$ ).

### Le bésafibrate

L'étude originelle BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) est un essai randomisé en double aveugle, multicentrique, incluant 3090 patients coronariens (45-74 ans) suivis pendant 6 ans. Elle a comparé l'efficacité de la bésafibrate 400mg à un placebo en termes d'événements coronaires majeurs (décès et IDM), sans montrer de différence significative à 6 ans (11). Les résultats de la phase d'extension en ouvert de l'étude BIP à 8 ans (12) et à 16 ans (13) ont été publiés en 2008 et 2009 (niveau de preuve 4).

Méthode :

Les études de 2008 et 2009 sont réalisées en intention à traiter.

L'étude publiée en 2008 évalue l'efficacité de la bésafibrate (400 mg) selon qu'elle est associée ou non à une autre thérapie hypolipémiante, en termes de mortalité cardiovasculaire et d'IDM non mortel.

Résultats :

Après 8 ans de suivi, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes bézafibrate *versus* placebo (17,8% *versus* 20,3%,  $p=0,09$ ). Plus de 50% des patients ont reçu une prescription concomitante d'hypolipémiants (53% dans le groupe intervention ; 57% dans le groupe placebo,  $p=0,02$ ). L'efficacité de la bézafibrate *versus* placebo est significative sans ou avant adjonction d'un autre hypolipémiant (RR=18%,  $p=0,03$ ) ; elle est non significative en association (HR=1,05 ;  $p=0,85$ ).

Après 16 ans de suivi, une réduction de la mortalité à la limite de la significativité est observée (RR=11%,  $p=0,06$ ). La réduction de la mortalité est significative (RR=22%,  $p=0,008$ ) chez les patients répondant au traitement (changement HDL-c>8mg/dl) ; elle est non significative chez les patients non répondant (RR=5%,  $p=0,43$ ).

### Les Oméga 3

En 2006, Verboom *et al.* (14) ont publié une analyse critique des résultats de l'étude GISSI-Prevenzione réalisée chez 11 324 patients en post-IDM, suivi pendant 3,5 ans.

Méthode : étude comparative randomisée en 4 bras (oméga 3 1g/j, Vitamine E 300mg/j, oméga 3 1g/j + Vitamine E et un groupe contrôle) en ouvert, multicentrique. Ces traitements ont été administrés en association aux traitements post-IDM conventionnels (Anti-agrégants plaquettaires, IEC, bêta-bloquants et hypolipémiants) (niveau de preuve 1)

Critères d'inclusion : patients ayant eu un infarctus du myocarde (IDM) dans les 3 mois précédents l'inclusion.

Critères de jugement principaux (combinés) :

- Critère 1 : mortalité toutes causes, IDM non mortels et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels.
- Critère 2 : mortalité cardiovasculaire, IDM non mortels et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels

Résultats :

- Critère 1 : réduction significative de la mortalité toute cause : 356 événements (12,3%) dans le groupe oméga 3 *versus* 141 (14,6%) dans le groupe contrôle, RR 0,85 [0,74 ; 0,98].
- Critère 2 : réduction significative de la mortalité cardio-vasculaire : 262 événements (9,2%) *versus* 1322 (11,4%), RR 0,80 [0,68 ; 0,95].

Dans cette analyse critique, les auteurs ont conclu que l'amélioration de la survie globale des patients en post-IDM observée était corrélée à la réduction significative des morts subites sous oméga 3 en association aux thérapies conventionnelles par rapport au bras contrôle.

L'étude GISSI-HF 2008 (15) a comparé l'effet de l'administration d'oméga 3 (1g/j) ( $n= 3494$ ) par rapport au placebo ( $n=3481$ ) sur la mortalité toutes causes et les hospitalisations chez 6975 patients insuffisants cardiaques suivis pendant 3,9 ans et traités par rosuvastatine 10 mg (rosuvastatine + oméga 3 *versus* rosuvastatine + placebo).

Méthode : étude comparative randomisée en double-aveugle. Ces traitements ont été administrés en association aux traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque. (niveau de preuve 1)

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans insuffisants cardiaques de stade II ou IV selon la classification NYHA

Critères de jugement principaux : deux critères ont été définis :

- Critère 1 : nombre de décès toutes causes,
- Critère 2 : décès toutes causes et hospitalisations

Résultats :

- Critère 1 : 955/3494 patients (27,3%) du groupe oméga 3 *versus* 1014/3481 patients (29,1%) du groupe placebo sont décédés, HR 0,91 IC 95,5% [0,833 ; 0,998],  $p=0,041$ . Une réduction du risque absolu de 1,8% a été observée ; ainsi, 56 patients (NNT) doivent être traités pour éviter un décès.
- Critère 2 : des décès ou des hospitalisations ont été observés chez 1981/3494 patients (57%) du groupe oméga 3 *versus* 2053/3481 patients (59%) du groupe placebo, HR 0,92 IC 99% [0,849 ; 0,999],  $p=0,009$ . Une réduction du risque absolu de 2,3% a été observée ; ainsi, 44 patients (NNT) doivent être traités pour éviter un décès ou une hospitalisation.

### L'ézétimibe

L'étude SEAS (16) a comparé l'efficacité d'un traitement associant ézétimibe (10mg) et simvastatine (40mg) versus placebo chez 1873 patients avec une sténose aortique légère à modérée.

Méthode : Essai randomisée en double-aveugle, ézétimibe 10 mg + simvastatine 40 mg (n= 944) versus placebo (n= 929), avec un suivi de 4 ans (niveau de preuve 1). Analyse en intention de traiter.

Critères d'inclusion : patients adultes de 45 à 85 ans avec une sténose aortique légère à modérée évaluée par échocardiographie.

Critère principal d'évaluation : pourcentage de patients présentant un événement cardiovasculaire majeur (critère combiné associant : mortalité cardiovasculaire, remplacement de valve aortique, insuffisance cardiaque congestive, IDM non fatal, hospitalisation pour angor instable, pontage coronarien, angioplastie coronaire et AVC non hémorragique).

Résultats :

Après 4 ans de suivi, le pourcentage de patients avec un événement cardiovasculaire observé n'a pas été statistiquement différent : 35,3% (333/944 patients) dans le groupe ézétimibe 10 mg / simvastatine 40 mg versus 38,2% (355/929 patients) dans le groupe placebo, HR 0,96 [0,83 – 1,12 ; p=0.59], NS. Un nombre plus important de cancers a été observé dans le groupe intervention (105 vs 70 ; p=0.01).

## Annexe 6. Liste des sites internet consultés lors de la recherche documentaire

- Adelaide Health Technology Assessment, Australie
- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé, Canada
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France
- Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Canada
- Alberta Medical Association, Canada
- Ameli assurance maladie en ligne, France
- American College of Physicians, États-Unis
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical, Australie
- Base CODECS, France
- Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine, France
- Bibliothèque Médicale AF Lemanissier, France
- Blue Cross Blue Shield Association, États-Unis
- BMJ Clinical Evidence, Royaume-Uni
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada
- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada
- Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones, France
- Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines, États-Unis
- Centre d'études socio-économiques de la santé, Belgique
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique
- Centre for Clinical Effectiveness, Australie
- Centre for Reviews and Dissemination, Royaume-Uni
- Cincinnati Children's, États-Unis
- Clinical Knowledge Summaries, Royaume-Uni
- CMA Infobase, Canada
- Collège des Économistes de la Santé, France
- College of Physicians and Surgeons of Alberta, Canada
- Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, France
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, France
- Eco-Santé, France
- European Network of Health Economics Evaluation Databases
- European Society of Cardiology
- Euroscan, Royaume-Uni
- Expertise collective de l'INSERM, France
- Guidelines and Protocols Advisory Committee, Canada
- Guidelines International Network
- Health Economics and Decisions Science, Royaume-Uni
- Health Services Technology Assessment Text, États-Unis
- Horizon Scanning, Australie
- Ideas Search, États-Unis
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé, France
- Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité, Belgique
- Institut de la statistique et des études économiques, France
- Institute for Clinical Evaluative Sciences, Canada
- Institute for Clinical Systems Improvement, États-Unis
- Institute for Health Economics, Canada
- La Documentation française, France
- Medical Services Advisory Committee, Australie
- Minnesota Department of Health – health Technology Advisory Committee, États-Unis
- National Bureau of Economic Research, États-Unis

Annexes

- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Royaume-Uni
- National Guidelines Clearinghouse, Etats-Unis
- National Health Services Scotland, Royaume-Uni
- National Horizon Scanning Centre, Royaume-Uni
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni
- National Institute for Health and Clinical Excellence Costing Tools, Royaume-Uni
- National Institutes of Health, Etats-Unis
- National Library of Guidelines Specialist Library, Royaume-Uni
- New Zealand Guidelines Group, Nouvelle-Zélande
- New Zealand Health technology Assessment, Nouvelle-Zélande
- Ontario Medical Advisory Secretariat, Canada
- Portail de la statistique publique française, France
- Regional Evaluation Panel, Royaume-Uni
- Réseau d'évaluation économique de la santé, France
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royaume-Uni
- Singapore Ministry of Health, Singapour
- Société Française de Cardiologie, France
- Société Française de Médecine Générale, France
- Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie, France
- U.S. Preventive Services Task Force, Etats-Unis
- Veterans Affairs Technology Assessment Program, Etats-Unis
- World Health Organization

## Annexe 7. Grille de sélection des études économiques

**1- A t-on posé une question précise à laquelle on puisse répondre ?**

- L'étude a-t-elle pris en compte à la fois les coûts et les résultats des stratégies ?
- L'étude compare-t-elle différentes options ?

**2- Les options concurrentes ont été décrites de façon exhaustive ?**

**3- L'efficacité des stratégies a-t-elle été établie ?**

- S'est-on appuyé sur un essai clinique randomisé et contrôlé ?
- L'efficacité a-t-elle été établie par une synthèse d'études cliniques ?
- A-t-on utilisé des données d'observation ou des hypothèses pour établir l'efficacité ?

**4- Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés ?**

**5- Les coûts et les conséquences ont-ils été mesurés correctement, en unités physiques appropriées ?**

**6- Les sources d'information ont-elles été clairement identifiées ?**

**7- L'évaluation des conséquences a-t-elle été bien adaptée à la question posée ?**

**8- Les coûts et les conséquences futurs ont-ils été actualisés ?**

**9- Une analyse différentielle des coûts et des conséquences des options a-t-elle été réalisée ?**

**10- A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des conséquences ?**

**11- La présentation et la discussion des résultats de l'étude recouvrent-elles toutes les préoccupations des utilisateurs ?**

**12- Les conclusions de l'étude sont-elles fondées sur un quelconque indicateur de synthèse (un ratio coût-efficacité par exemple) ? Dans ce cas, l'a-t-on interprété de façon intelligente ?**

D'après Drummond 1998 (17).

## Annexe 8. Représentativité des bases EPPM et Thalès

Le recueil trimestriel des données EPPM ne permet pas d'obtenir les données par année calendaire, ni d'effectuer un suivi des patients (il n'existe pas de chaînage). Afin de permettre une analyse annuelle, les données ont été regroupées :

Année 2006 : Recueil des données Décembre 2005-Novembre 2006

Année 2007 : Recueil des données Décembre 2006-Novembre 2007

Année 2008 : Recueil des données Décembre 2007-Novembre 2008

L'analyse des données est statistiquement recevable si le nombre annuel de prescriptions extrapolées est supérieur à 100 000. En deçà, les données sont fournies uniquement à titre informatif.

### Constitution de l'échantillon des médecins généralistes de l'EPPM

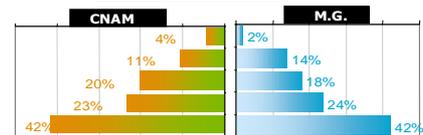
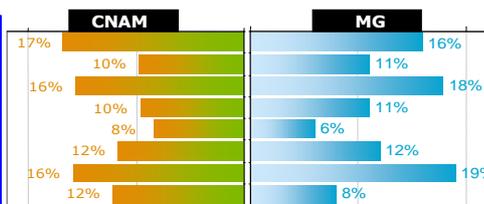
Echantillon des 400 Généralistes : 5 Critères de représentativité.

SEXE	MG
Hommes	75%
Femmes	25%
Total	100%



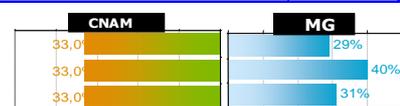
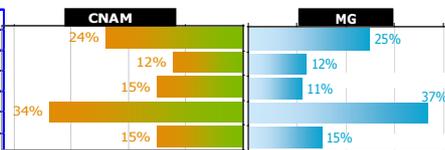
AGE	MG
34 ans et -	2%
35-39 ans	14%
40-44 ans	18%
45-49 ans	24%
50-65 ans	42%
Total	100%

REGION	MG
Région Parisienne	16%
Nord	11%
Ouest	18%
Est	11%
Centre	6%
Centre-Est	12%
Sud-Est	19%
Sud-Ouest	8%
Total	100%



TRANCHE D'ACTIVITE	MG
<3872 actes / an	29%
entre 3873 et 5854 actes/an	40%
Plus de 5854 actes /an	31%
Total	100%

HABITAT	MG
Moins de 5000 hab	25%
5000-20 000 hab	12%
20 000-100 000 hab	11%
plus de 100 000 hab	37%
Paris et Banlieue	15%
Total	100%



Fixation et mise à jour annuelle des bornes par la CNAM (sur les bases d'une répartition médecins équi-proportionnelle de l'univers)

\*Source CNAM

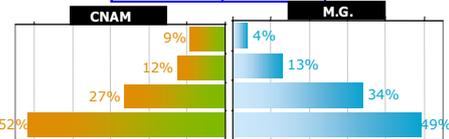
## Constitution de l'échantillon des médecins spécialistes de l'EPPM

Echantillon des 435 **Spécialistes** : 5 critères de représentativité (dont 4 communs avec les **Médecins Généralistes**).

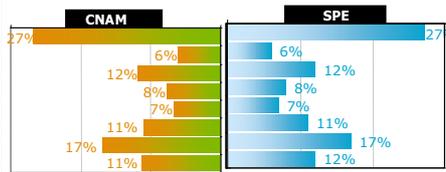
SEXE	SPE
Hommes	62%
Femmes	38%
Total	100%



AGE	SPE
39 ans et -	4%
40-44 ans	13%
45-49 ans	34%
50-65 ans	49%
Total	100%

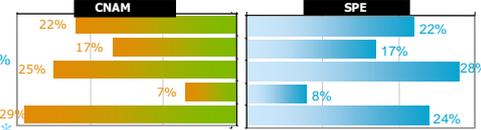
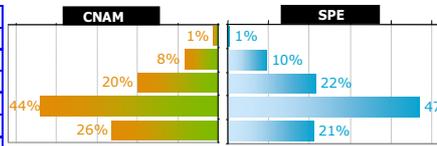


REGION	SPE
Région Parisienne	27%
Nord	6%
Ouest	12%
Est	8%
Centre	7%
Centre-Est	11%
Sud-Est	17%
Sud-Ouest	12%
Total	100%



TYPE D'ENVIRONNEMENT**	SPE
Paris + Banlieue-Lyon-Marseille	22%
Grandes Métropoles Régionales	17%
Grandes Villes de province	28%
Pôles d'attraction locaux	8%
Reste de la France	24%
Total	100%

HABITAT	SPE
Moins de 5000 hab	1%
5000-20 000 hab	10%
20 000-100 000 hab	22%
plus de 100 000 hab	47%
Paris et Banlieue	21%
Total	100%



\*Source CNAM

\*\*source INSEE+IMS

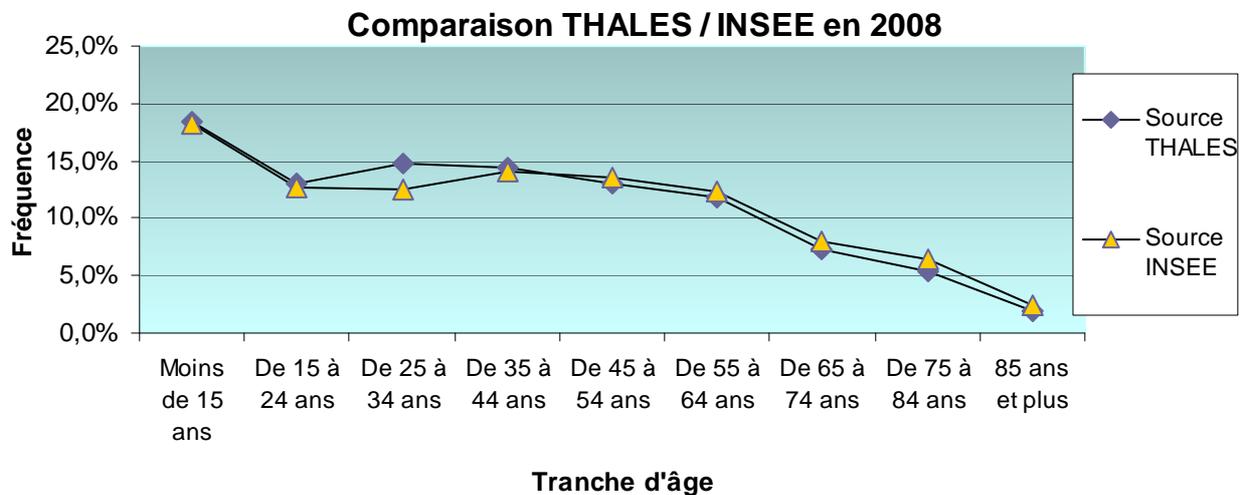
**LA SIGNALÉTIQUE DES PATIENTS CONSULTANTS**

- Médecins Généralistes / Janvier à décembre 2008 -

Base : TOTAL Patients Consultants / TOTAL Médecins Généralistes France Entière

	<u>Source THALES</u>		<u>Source INSEE</u>	
	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence
Moins de 18 ans	12 891 503	21,8%	13 701 863	21,9%
18 ans et plus	46 239 965	78,2%	48 747 114	78,1%
Moins de 15 ans	10 891 897	18,4%	11 426 440	18,3%
De 15 à 24 ans	7 723 827	13,1%	7 873 312	12,6%
De 25 à 34 ans	8 679 397	14,7%	7 805 599	12,5%
De 35 à 44 ans	8 503 841	14,4%	8 742 849	14,0%
De 45 à 54 ans	7 725 100	13,1%	8 470 013	13,6%
De 55 à 64 ans	6 953 927	11,8%	7 688 537	12,3%
De 65 à 74 ans	4 333 422	7,3%	4 950 418	7,9%
De 75 à 84 ans	3 233 165	5,5%	3 990 332	6,4%
85 ans et plus	1 086 891	1,8%	1 501 477	2,4%
<b>TOTAL Patients Consultants</b>	<b>59 131 468</b>	<b>100,0%</b>	<b>62 448 977</b>	<b>100,0%</b>

**Répartition des patients consultants en fonction de leur âge**



## Annexe 9 Description des données EPPM

### ► Les prescriptions de fibrates

Pour les années 2006 à 2008, les prescriptions des fibrates représentaient entre 0,64 et 0,75% des prescriptions totales annuelles (41<sup>e</sup> classe prescrite) et 20 % des prescriptions de la classe des hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants (Classe ATC : C10A). Depuis 2006, les prescriptions de fibrates ont baissé d'environ 12 % chaque année.

Quelle que soit l'année, le fénofibrate était la molécule majoritairement prescrite (83% en moyenne) suivi du ciprofibrate (princeps et génériques confondus).

Les deux plus importants prescripteurs de fibrates étaient les médecins généralistes et les cardiologues libéraux.

### ► Les prescriptions de statines

Tableau 4. Evolution des prescriptions de statines entre 2006 et 2008

	Prescription 2006	% prescription 2006	Prescription 2007	% prescription 2007	Evolution à N-1	Prescription 2008	% prescription 2008	Evolution à N-1
<b>C10A1 STATINES INH.HMG-COA RED</b>	18 933 159	100,00%	18 962 401	100,00%	0,15%	18 034 564	100,00%	-4,89%
<b>Atorvastatine</b>	5 889 207	31,11%	5 673 383	29,92%	-3,66%	5 762 377	31,95%	1,57%
<b>Rosuvastatine</b>	2 084 157	11,01%	3 398 307	17,92%	63,05%	3 728 822	20,68%	9,73%
<b>Simvastatine Gé</b>	1 557 561	8,23%	2 180 196	11,50%	39,97%	2 165 798	12,01%	-0,66%
<b>Pravastatine Gé</b>	454 626	2,40%	1 717 490	9,06%	277,78%	2 097 705	11,63%	22,14%
<b>Pravastatine</b>	4 990 915	26,36%	2 899 043	15,29%	-41,91%	1 971 527	10,93%	-31,99%
<b>Fluvastatine</b>	1 612 583	8,52%	1 471 658	7,76%	-8,74%	1 182 315	6,56%	-19,66%
<b>Simvastatine</b>	2 344 110	12,38%	1 622 323	8,56%	-30,79%	1 126 020	6,24%	-30,59%

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

Annexes

	Prescription 2006	% prescription 2006	Prescription 2007	% prescription 2007	Evolution à N-1	Prescription 2008	% prescription 2008	Evolution à N-1
<b>C10A1 STATINES</b>								
<b>INH.HMG-COA RED</b>	18 933 159	100,00%	18 962 401	100,00%	0,15%	18 034 564	100,00%	-4,89%
<b>GENERALISTE</b>	17 754 623	93,78%	17 580 338	92,71%	-0,98%	16 779 120	93,04%	-4,56%
<b>CARDIOLOGUE</b>	1 006 321	5,32%	1 252 131	6,60%	24,43%	1 121 955	6,22%	-10,40%
<b>ENDOCRINOLOGUE</b>	125 761	0,66%	90 510	0,48%	-28,03%	99 839	0,55%	10,31%
<b>NEURO-PSYCHIATRE</b>	5 038	0,03%	17 536	0,09%	248,07%	11 071	0,06%	-36,87%
<b>GASTRO-ENTERO</b>	6 385	0,03%	4 255	0,02%	-33,35%	7 062	0,04%	65,96%
<b>GYNECOLOGUE</b>	15 280	0,08%	6 167	0,03%	-59,64%	5 177	0,03%	-16,06%
<b>ANGIO-PHLEBO</b>	13 093	0,07%	8 188	0,04%	-37,46%	4 026	0,02%	-50,83%
<b>PNEUMOLOGUE</b>	---	---	1 605	0,01%	---	2 544	0,01%	58,54%
<b>RHUMATOLOGUE</b>	1 277	0,01%	1 670	0,01%	30,80%	1 751	0,01%	4,82%
<b>DERMATOLOGUE</b>	4 524	0,02%	---	---	---	1 096	0,01%	---
<b>O.R.L.</b>	858	0,00%	---	---	---	923	0,01%	---

	Prescription 2006	% prescription 2006	Prescription 2007	% prescription 2007	Evolution à N-1	Prescription 2008	% prescription 2008	Evolution à N-1
<b>C10A1 STATINES</b>								
<b>INH.HMG-COA RED</b>	18 933 159	100,00%	18 962 401	100,00%	0,15%	18 034 564	100,00%	-4,89%
<b>GENERALISTE</b>	17 754 623	93,78%	17 580 338	92,71%	-0,98%	16 779 120	93,04%	-4,56%
<b>Atorvastatine</b>	5 480 335	30,87%	5 203 849	29,60%	-5,05%	5 313 985	31,67%	2,12%
<b>Rosuvastatine</b>	1 924 414	10,84%	3 097 832	17,62%	60,98%	3 428 667	20,43%	10,68%
<b>Simvastatine Gé</b>	1 503 435	8,47%	2 072 589	11,79%	37,86%	2 026 654	12,08%	-2,22%
<b>Pravastatine Gé</b>	441 667	2,49%	1 656 654	9,42%	275,09%	2 009 953	11,98%	21,33%
<b>Pravastatine</b>	4 709 997	26,53%	2 708 339	15,41%	-42,50%	1 850 559	11,03%	-31,67%

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

Annexes

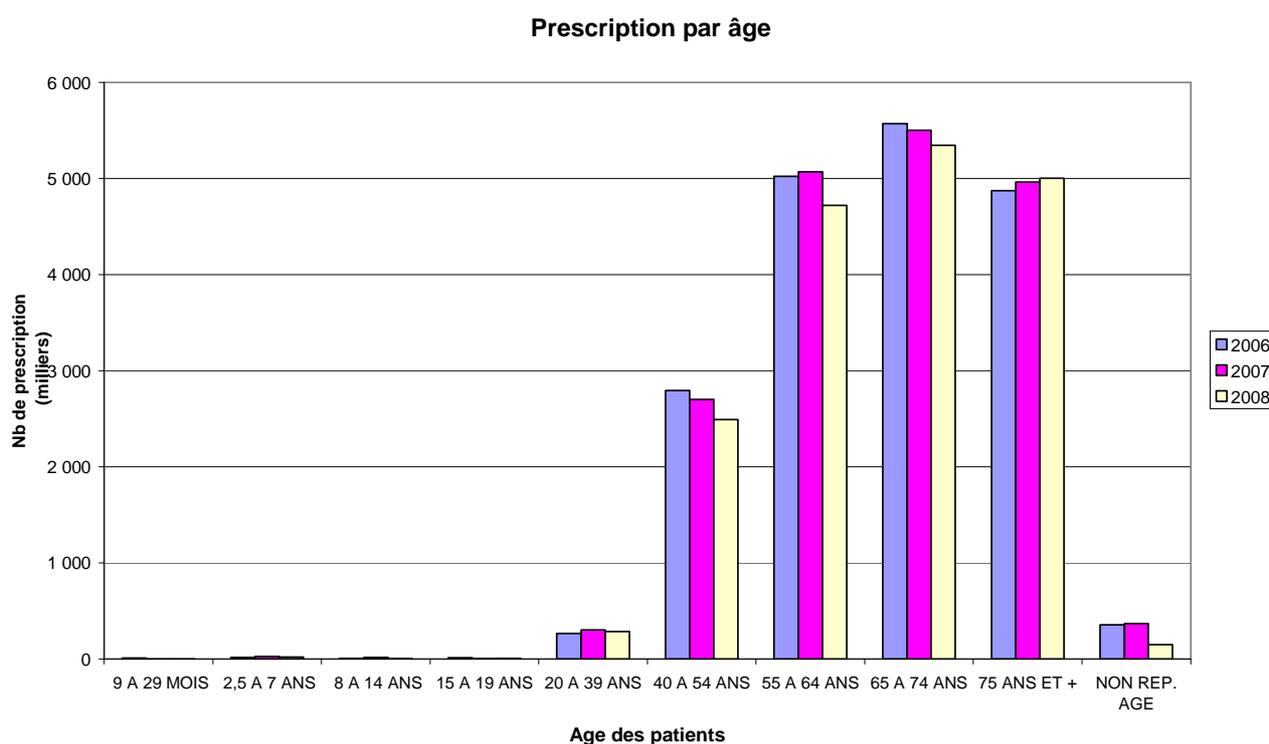
<b>Fluvastatine</b>	1 533 574	8,64%	1 386 604	7,89%	-9,58%	1 134 593	6,76%	-18,17%
<b>Simvastatine</b>	2 161 201	12,17%	1 454 470	8,27%	-32,70%	1 014 709	6,05%	-30,24%
<b>CARDIOLOGUE</b>	1 006 321	5,32%	1 252 131	6,60%	24,43%	1 121 955	6,22%	-10,40%
<b>Atorvastatine</b>	334 366	33,23%	397 983	31,78%	19,03%	384 082	34,23%	-3,49%
<b>Rosuvastatine</b>	140 656	13,98%	278 063	22,21%	97,69%	273 415	24,37%	-1,67%
<b>Simvastatine Gé</b>	44 041	4,38%	103 664	8,28%	135,38%	129 857	11,57%	25,27%
<b>Pravastatine</b>	248 024	24,65%	178 141	14,23%	-28,18%	102 680	9,15%	-42,36%
<b>Simvastatine</b>	155 316	15,43%	156 235	12,48%	0,59%	99 435	8,86%	-36,36%
<b>Pravastatine Gé</b>	12 958	1,29%	56 208	4,49%	333,76%	87 752	7,82%	56,12%
<b>Fluvastatine</b>	70 960	7,05%	81 838	6,54%	15,33%	44 734	3,99%	-45,34%
<b>ENDOCRINOLOGUE</b>	125 761	0,66%	90 510	0,48%	-28,03%	99 839	0,55%	10,31%
<b>Atorvastatine</b>	63 104	50,18%	60 736	67,10%	-3,75%	51 260	51,34%	-15,60%
<b>Rosuvastatine</b>	15 998	12,72%	15 307	16,91%	-4,32%	22 388	22,42%	46,26%
<b>Pravastatine</b>	22 988	18,28%	4 460	4,93%	-80,60%	13 752	13,77%	208,33%
<b>Simvastatine</b>	11 330	9,01%	7 592	8,39%	-32,99%	6 622	6,63%	-12,78%
<b>Simvastatine Gé</b>	6 522	5,19%	2 416	2,67%	-62,96%	4 705	4,71%	94,74%
<b>Fluvastatine</b>	5 820	4,63%	---	---	---	1 113	1,11%	---

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

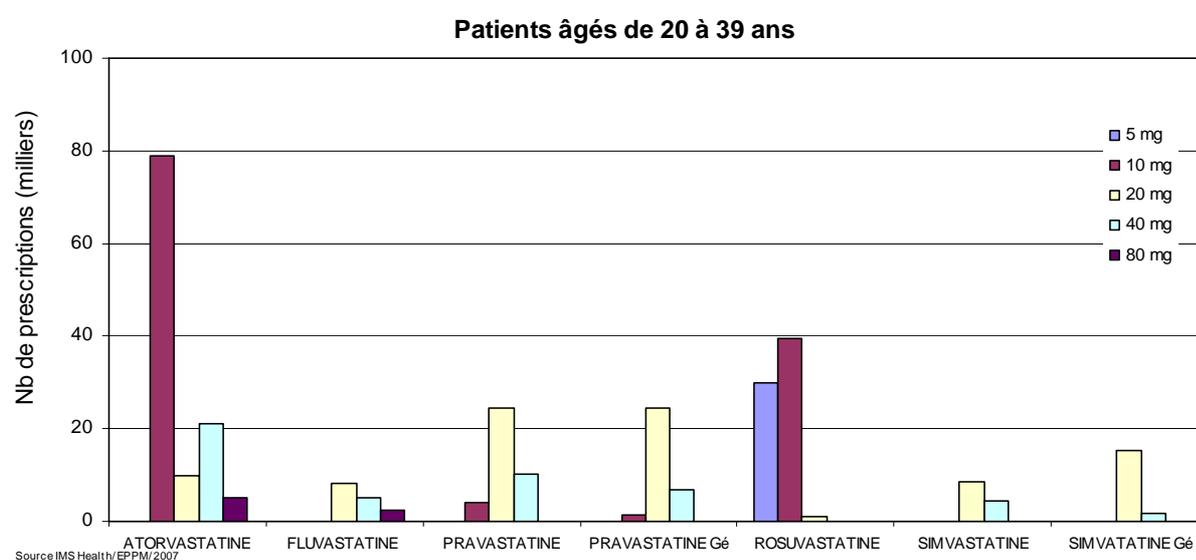
Annexes

	Prescription annuelle en 2006	% prescription annuelle en 2006	Prescription annuelle en 2007	% prescription annuelle en 2007	Evolution des prescriptions à N-1	Prescription annuelle en 2008	% prescription annuelle en 2008	Evolution des prescriptions à N-1
C10A1 STATINES INH.HMG-COA RED 9 A 29 MOIS	18 933 159	100,00%	18 962 401	100,00%	0,15%	18 034 564	100,00%	-4,89%
2,5 A 7 ANS	10 435	0,06%	1 656	0,01%	-84,13%	2 848	0,02%	72,01%
8 A 14 ANS	16 964	0,09%	27 995	0,15%	65,03%	21 147	0,12%	-24,46%
15 A 19 ANS	6 883	0,04%	18 064	0,10%	162,46%	4 020	0,02%	-77,74%
20 A 39 ANS	15 550	0,08%	5 266	0,03%	-66,14%	5 730	0,03%	8,83%
40 A 54 ANS	268 107	1,42%	303 012	1,60%	13,02%	286 636	1,59%	-5,40%
55 A 64 ANS	2 795 980	14,77%	2 701 538	14,25%	-3,38%	2 492 604	13,82%	-7,73%
65 A 74 ANS	5 021 219	26,52%	5 070 346	26,74%	0,98%	4 722 778	26,19%	-6,85%
75 ANS ET +	5 571 357	29,43%	5 503 344	29,02%	-1,22%	5 344 568	29,64%	-2,89%
NON REP. AGE	4 872 250	25,73%	4 962 974	26,17%	1,86%	5 005 521	27,76%	0,86%
	354 415	1,87%	368 205	1,94%	3,89%	148 713	0,82%	-59,61%

**Figure 1 : prescription par âge, toutes statines confondues**



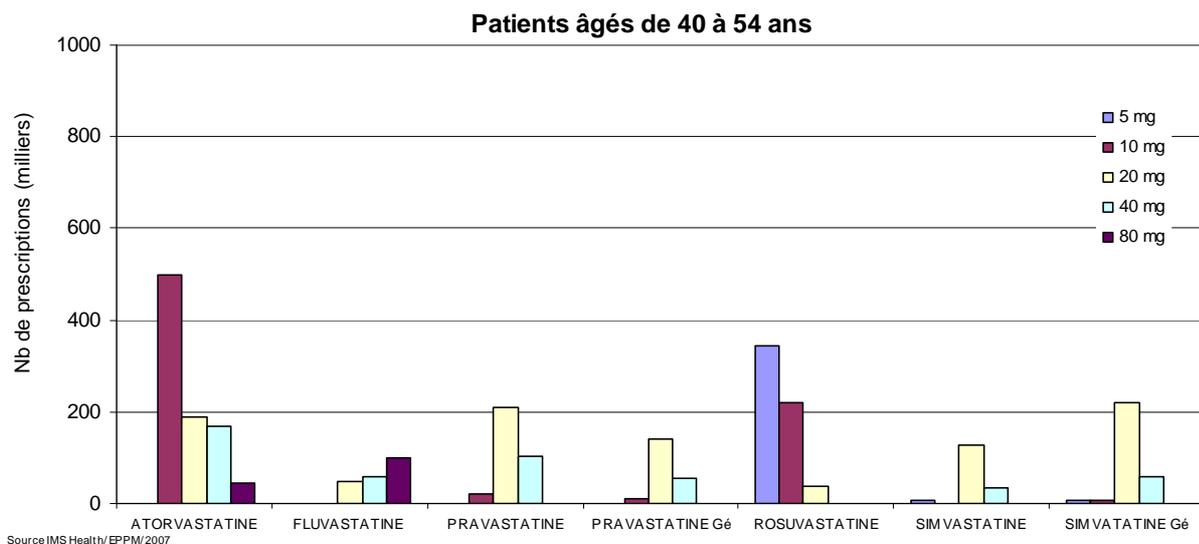
**Figure 2 : Molécules prescrites chez les patients âgés de 20 à 39 ans<sup>2</sup>**



Chez les patients âgés de 20 à 39 ans, les deux statines les plus prescrites étaient l'atorvastatine 10mg et la rosuvastatine à 5 et 10 mg.

<sup>2</sup> En raison du faible nombre de prescriptions chez ces patients et pour des raisons de lecture, l'échelle des ordonnées est à 1/10 éme par rapport aux autres figures

**Figure 3. Molécules prescrites chez les patients âgés de 40 à 54 ans**



Chez les patients âgés de 40 à 54 ans, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 et 10 mg étaient les plus prescrites.

**Figure 4 : Molécules prescrites chez les patients âgés de 55 à 64 ans**

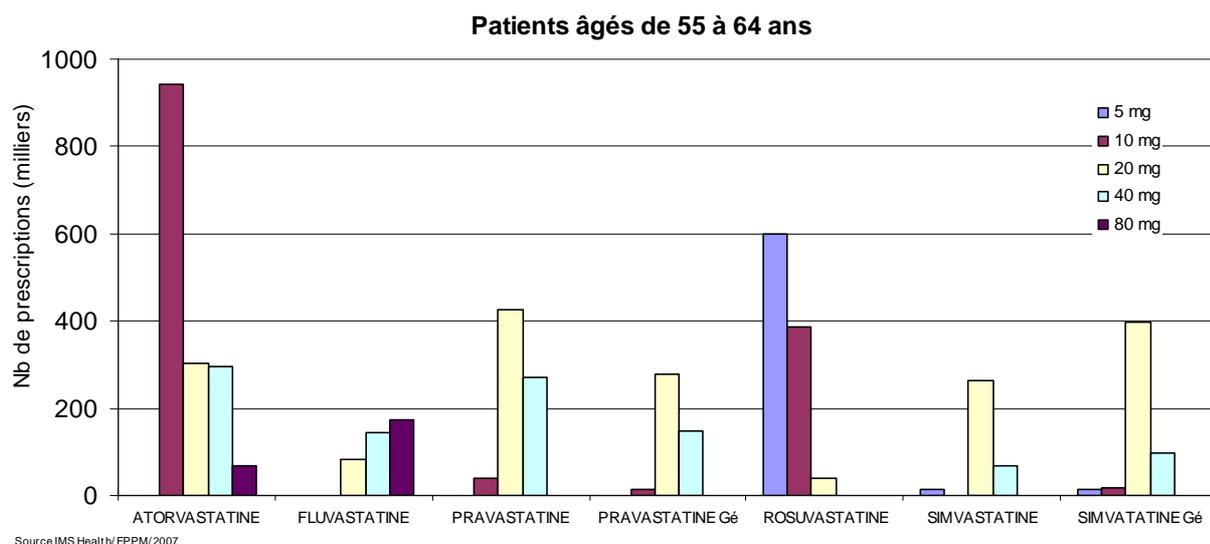
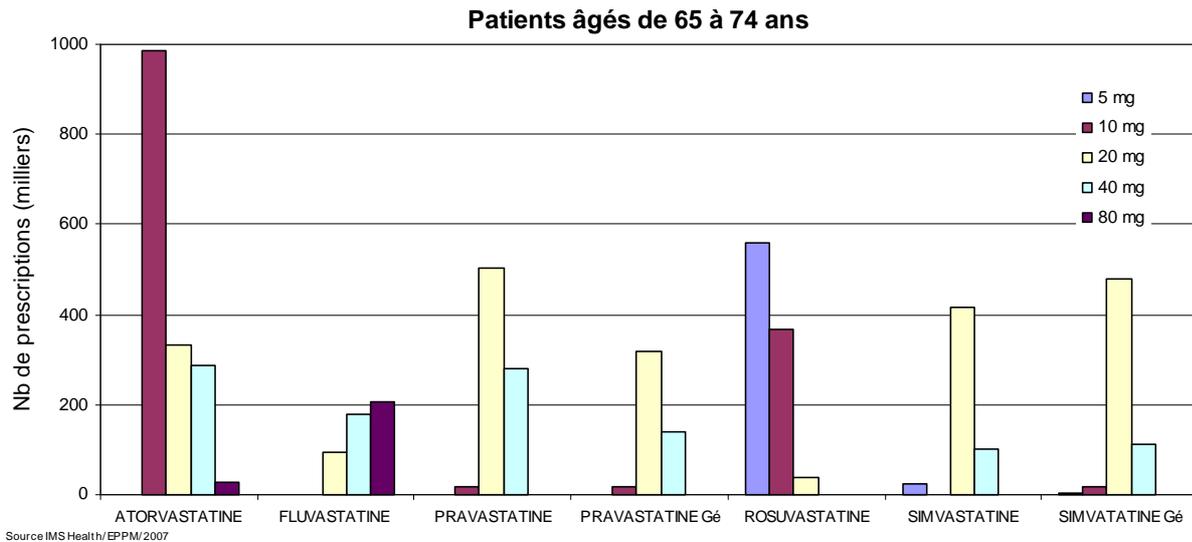
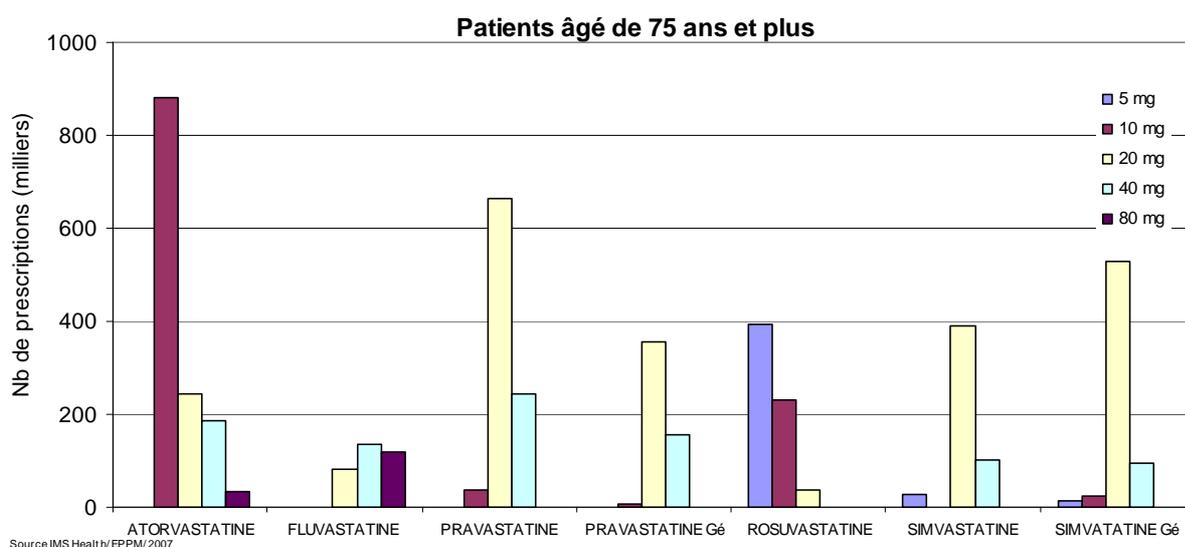


Figure 5. Molécules prescrites chez les patients âgés de 65 à 74 ans



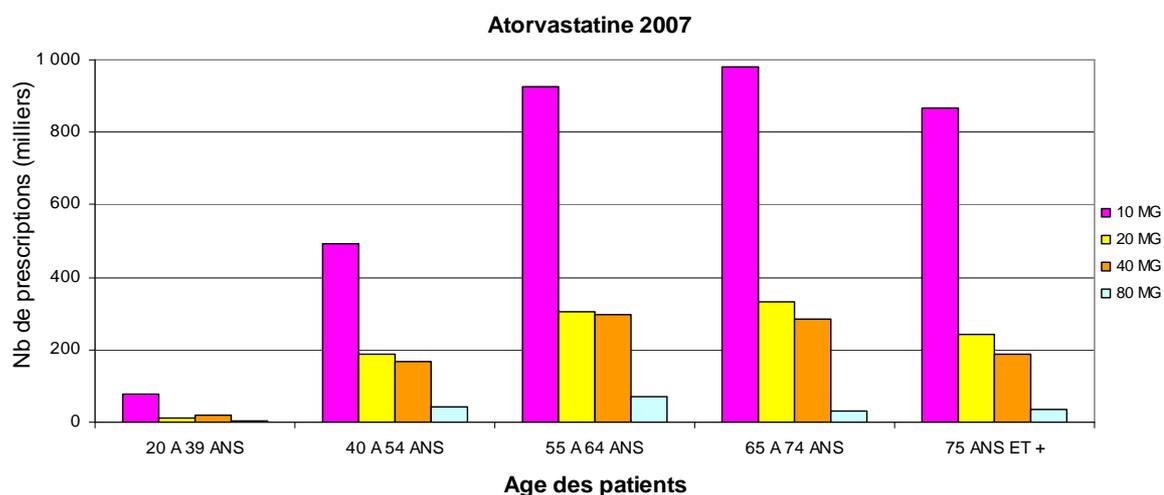
Chez les patients âgés de 55 à 74 ans, les deux molécules les plus prescrites étaient l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg, suivies des prescriptions de la pravastatine et la simvastatine Gé 20 mg.

**Figure 6.** Molécules prescrites chez les patients âgés 75 ans et plus

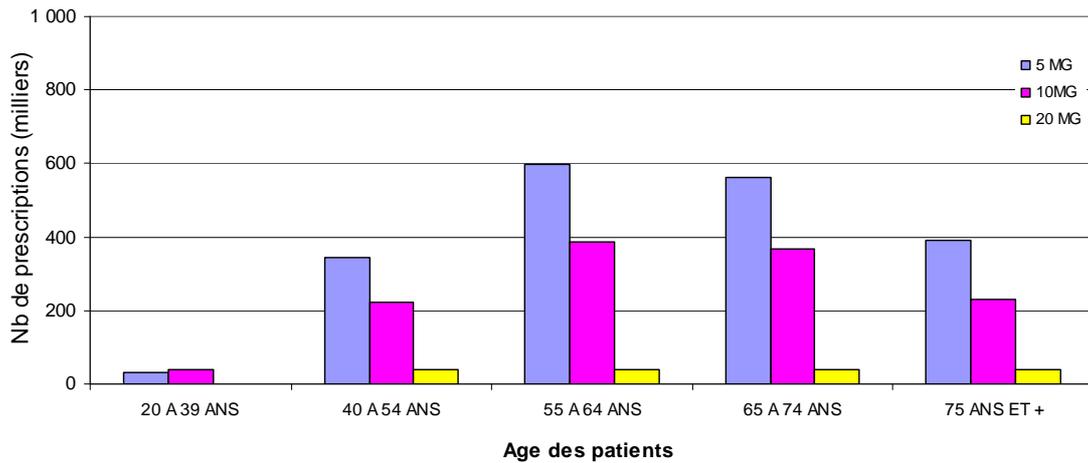


- Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'atorvastatine 10 mg restait la statine la plus prescrite, suivie de la pravastatine et simvastatine Gé 20mg. La rosuvastatine 5 mg et la simvastatine 20 mg étaient prescrites de façon équivalente.
- Quel que soit l'âge du patient, l'atorvastatine 10 mg était la statine la plus prescrite.
- Avec l'augmentation de l'âge, les prescriptions de princeps et de génériques de la simvastatine et de la pravastatine augmentaient.
- La part des prescriptions de rosuvastatine restait inférieure aux plus anciennes statines chez le sujet âgé de plus de 75 ans.

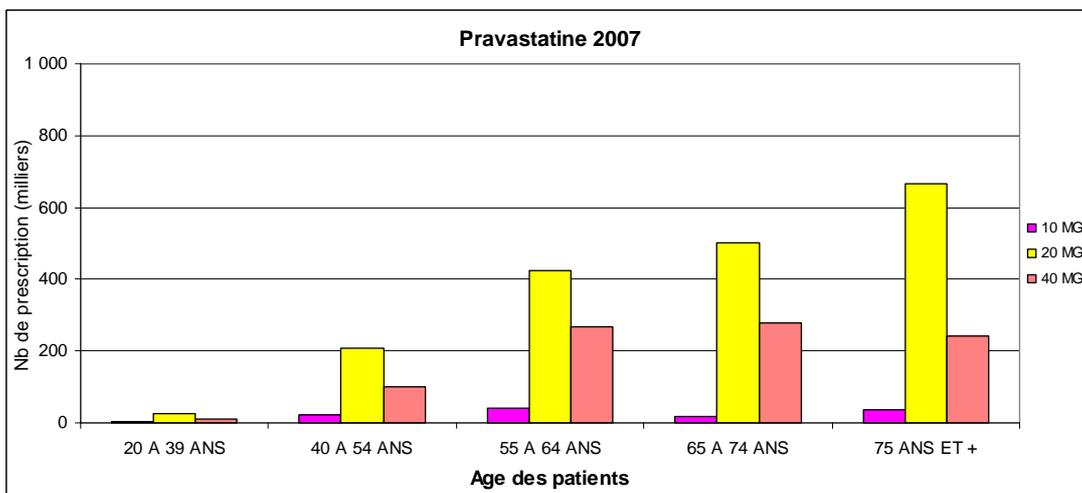
**Figure 7.** Prescription des statines par molécules, classe d'âges et dosages en 2007



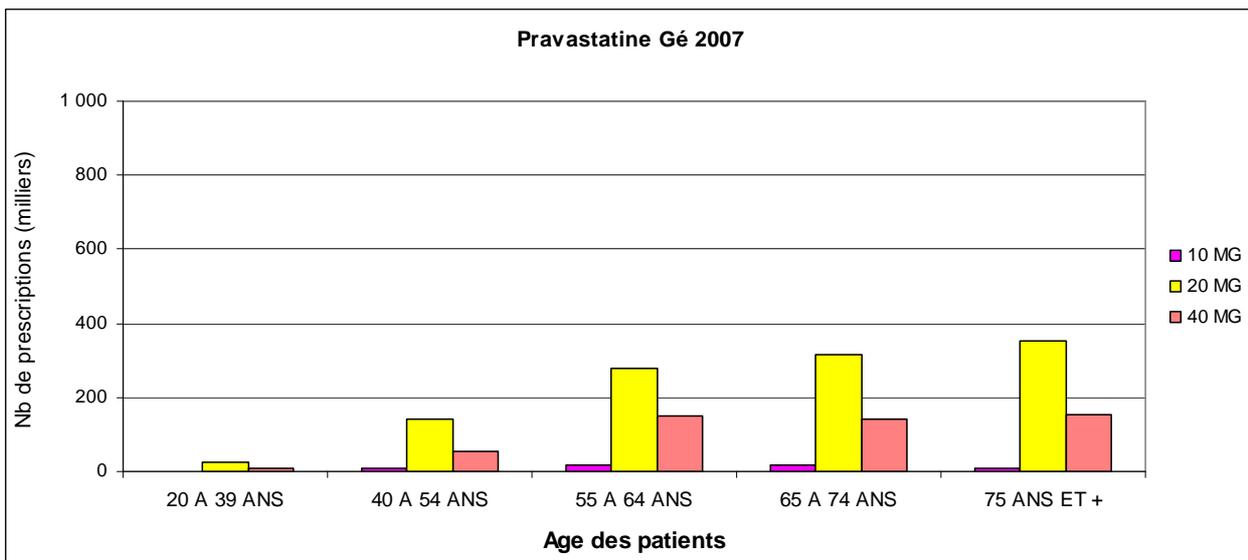
**Rosuvastatine 2007**



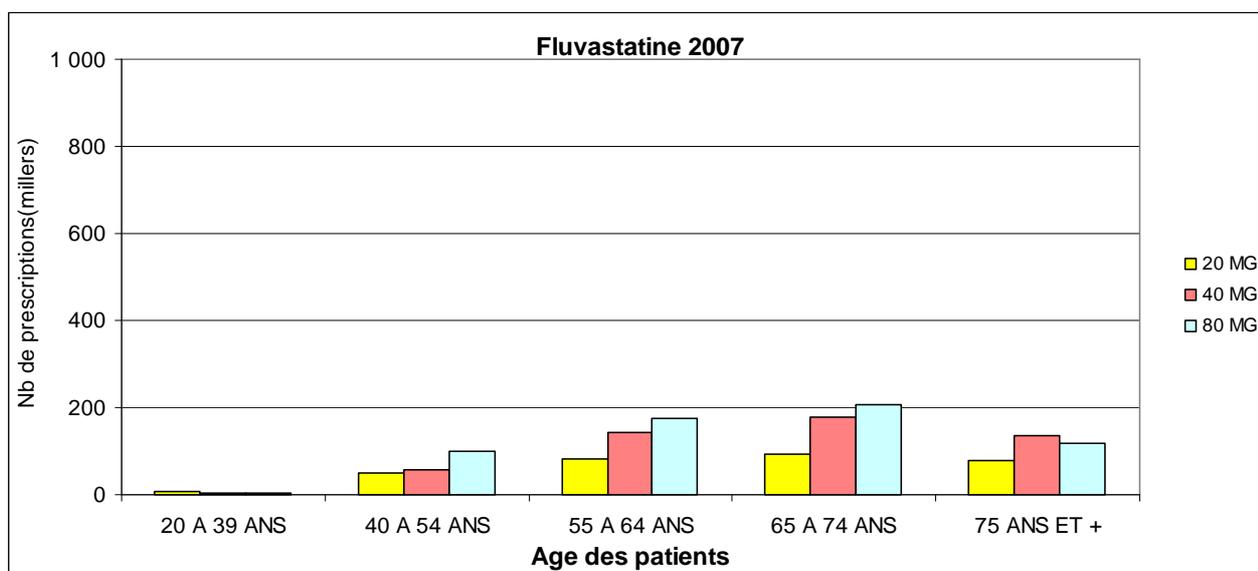
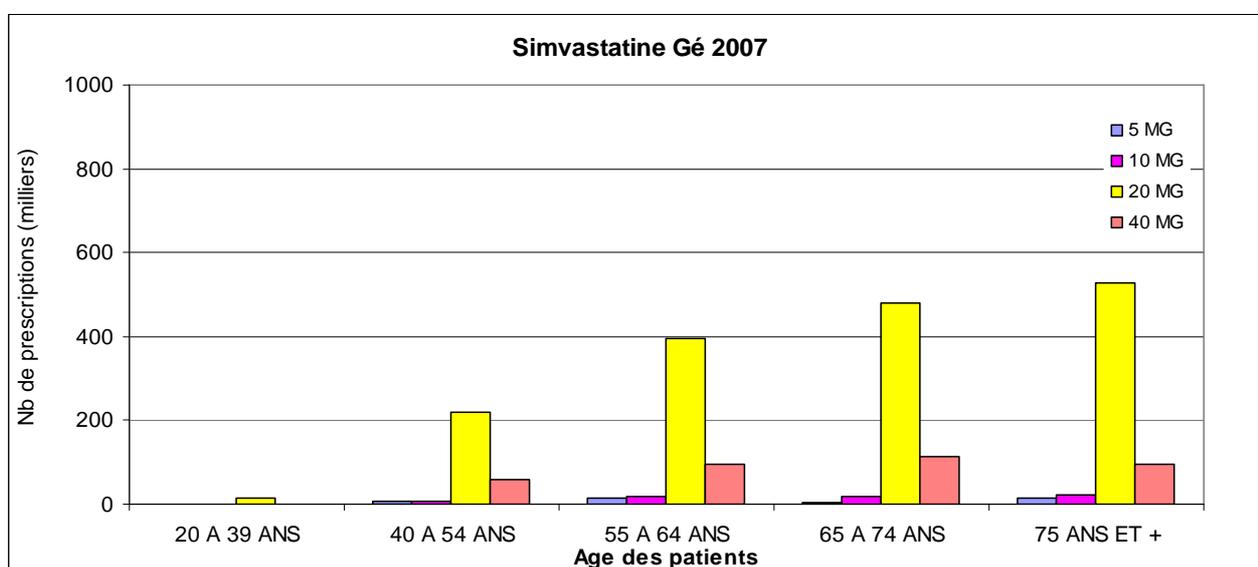
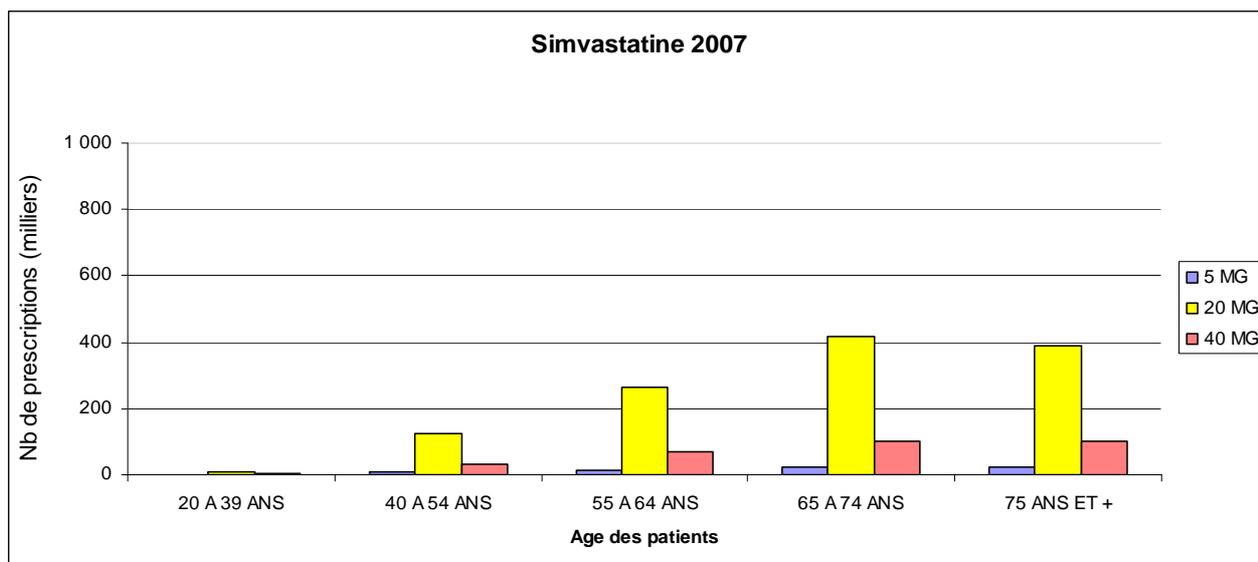
**Pravastatine 2007**



**Pravastatine Gé 2007**



Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
 Une analyse centrée sur les statines



## Annexe 10. Descriptif des données Thalès

### 1 Cas des patients en prévention primaire : absence de FDR CV et de maladie d'origine athéromateuse (Population T1)

En 2007, la population concernée représentait 7 723 patients chez les cardiologues libéraux et 225 138 patients chez les médecins généralistes.

#### 1.1 Profil pathologique des patients

Parmi ces patients sans FDR cardiovasculaire (T1) suivis par les cardiologues libéraux, 13,4% avaient des pathologies cardiaques (sans lien direct avec des maladies d'origine athéromateuses) sous jacentes telles qu'une IC, un trouble du rythme ou une valvulopathie.

Pour le même type de population traitée par les médecins généralistes, seulement 2% avaient des pathologies cardiaques et 3,5% une IRC.

##### 1.1.1 Les diagnostics (diagnostic associé à la prescription de statines sur la dernière ordonnance)

Lors de la dernière visite chez les cardiologues libéraux, tous les patients ont été diagnostiqués avec une dyslipidémie. On note que 29% de ces patients ont eu une prescription d'examen biologique cholestérol et/ou triglycérides au cours de l'année 2007. Chez les patients nouvellement traités, la prescription d'un bilan lipidique (cholestérol ou triglycérides) dans les 3 mois précédant l'initiation de traitement concernait 17,7% des patients.

Chez les médecins généralistes, tous les patients ont eu un antécédent de diagnostic de dyslipidémie, dont 85,9 % correspondaient au diagnostic de la dernière ordonnance.

Au cours de l'année 2007, entre 32 % de ces patients ont eu une prescription d'un bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides). Chez les médecins généralistes, 30% des patients nouvellement traités avaient eu une prescription d'examen biologiques dans les trois mois précédant l'initiation du traitement.

##### 1.1.2 Les traitements

Quel que soit le médecin, l'atorvastatine était la statine la plus prescrite (36,9 % des patients chez les cardiologues libéraux, 33,7 % chez les médecins généralistes).

Chez les cardiologues libéraux, les traitements les plus fréquemment prescrits, après l'atorvastatine, étaient la rosuvastatine (27,3% des patients), suivie de la pravastatine (15,5%), la simvastatine (11,2 %) et la fluvastatine (3,2%). Chez les médecins généralistes, une répartition identique a été observée mais de façon plus homogène avec environ 20 % des patients traités par la rosuvastatine (22%), la pravastatine ou la simvastatine (environ 17%) et 7% par la fluvastatine.

Les statines en association à doses fixes (atorvastatine+amlodipine, pravastatine+aspirine, simvastatine+ézétimibe) étaient faiblement prescrites dans cette population, elles représentaient 6,4% des prescriptions des cardiologues libéraux et 3,2 % des médecins généralistes.

##### ► Patients traités par atorvastatine

Chez les cardiologues libéraux, ils représentaient 36,9% des patients. Le dosage d'atorvastatine majoritairement prescrit était le 10 mg (65 % des prescriptions), suivi du 20 mg (19%) et du 40 mg (8,5%). Quant aux prescriptions d'atorvastatine 80 mg, elles ne représentaient que 1,1%. Plus de la moitié des prescriptions avait une durée inférieure à trois mois (61,7%).

Il est à noter que 4,3% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée moyenne de 3 mois (91 jours), ézétimibe d'une durée moyenne de deux mois (60 jours) )

Sur les patients traités par atorvastatine en 2007, 95,8% n'ont eu aucun changement thérapeutique (ni de posologie, ni ajout d'un autre hypolipémiant), et seulement 4,2% ont eu un changement de statine au cours de l'année.

Chez les médecins généralistes, les prescriptions d'atorvastatine concernaient 33,7% des patients. De même que chez les cardiologues libéraux, les trois dosages les plus prescrits étaient le 10 mg (65,6% des prescriptions), le 20 mg (22%) et le 40 mg (10%). La prescription d'atorvastatine 80 mg représentait moins de 1 % des prescriptions. La majorité des prescriptions était d'une durée de moins de trois mois (65,8%).

Il est à noter que 2,2% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée moyenne de plus d'un mois (45 jours) ou ézétimibe d'une durée moyenne de plus de six mois (195 jours) .

Au cours de l'année 2007, 87% des patients traités par l'atorvastatine seule n'ont eu aucun changement thérapeutique, 3,7% ont changé de posologie et 10,4 % ont changé soit de statine soit de classe d'hypolipémiant.

#### ► Patients traités par rosuvastatine

Chez les cardiologues libéraux, le traitement par rosuvastatine concernait 27,3 % des patients. La majorité des prescriptions était à 5 mg (74,6%) et pour 20,3% des prescriptions à 10 mg. Ces ordonnances étaient principalement délivrées pour une durée supérieure à 3 mois (68%).

Il est à noter que 5,9 % de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée moyenne d'environ 1 mois (27 jours) ou ézétimibe d'une durée moyenne de deux mois (60 jours))

Au cours de l'année 2007, 92,3% des patients traités par la rosuvastatine n'ont eu aucun changement thérapeutique, 7,7% ont changé soit de statine soit de classe d'hypolipémiants.

Chez les médecins généralistes, la rosuvastatine représentait 22,6% des patients traités. La majorité des prescriptions était à 5 mg (69,8%) et 10 mg (24,2% des prescriptions). La durée de la prescription était de moins de trois mois pour 69,3 % des prescriptions.

Il est à noter que 4,9% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée d'environ 2 mois (66 jours) ou ézétimibe d'une durée moyenne de six mois (176 jours)).

Au cours de l'année 2007, 75% des patients traités par rosuvastatine n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 5,6% avaient eu changement de posologie et 21% un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

#### ► Patients traités par pravastatine

La part des patients traités par la pravastatine était similaire chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes (17,% des patients pour les médecins généralistes et 15,5% pour les cardiologues libéraux).

Dans cette population traitée par la pravastatine, il est possible de prescrire un générique. Les prescriptions de génériques étaient légèrement supérieures chez les patients suivis par les médecins généralistes (31% des patients vs 27,5% chez les cardiologues libéraux).

Chez les cardiologues libéraux, la majorité des prescriptions (62,2%) était à 20 mg, suivi du dosage à 40 mg pour 20% des prescriptions et 15,6% à 10. La durée moyenne de prescription était supérieure à 3 mois (69%). Cette répartition était plus homogène pour la prescription des génériques (posologie et durée de prescription).

Il est à noter que seulement 3,4% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrate d'une durée moyenne de plus 2 mois (80 jours))

Au cours de l'année 2007, 90,3% de ces patients n'ont eu aucun changement de thérapeutique, et 9,7% ont eu changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, la majorité des prescriptions avait une posologie de 20 mg (64,3%), et entre 15 et 18 % avaient une posologie de 10 ou 40 mg. La majorité (64,4%) de ces prescriptions avait une durée moyenne inférieure à trois mois. Les prescriptions des génériques

étaient sensiblement identiques, la différence résidant principalement dans les dosages (60,6% des prescriptions dosées à 20 mg, 23,4% à 10 mg et 14,4% à 40 mg).

Il est à noter que moins de 3,9% des patients avaient en traitement concomitant un autre hypolipémiant (ezetimibe d'une durée moyenne d'environ 5 mois (149 jours) ou un fibraté d'une durée moyenne d'environ 1 mois (35 jours)).

Au cours de l'année 2007, 80,5% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 6,3% avaient changé de posologies et 13,6% de statines ou de classe d'hypolipémiant.

#### ► **Patients traités par la simvastatine**

La part des patients traités par la simvastatine était plus importante chez les médecins généralistes (16,4 % des patients vs 11,2 % chez les cardiologues libéraux).

Dans cette population, il est possible de prescrire un générique : cela concernait 48% des patients traités chez les cardiologues libéraux et 69 % chez les médecins généralistes.

Chez les patients suivis par les cardiologues libéraux, la moitié des prescriptions de simvastatine était dosée à 20 mg (50%), suivi du 10 mg (34,4%) et du 40 mg (15,6%). Les durées de prescriptions étaient supérieures à 3 mois pour plus de 84,4% des ordonnances. La répartition était sensiblement identique pour les génériques (dosages et durée de prescription). La différence résidait dans la répartition des dosages de 10 et 20 mg qui était identique avec 42,1% des prescriptions).

Aucun autre hypolipémiant n'était prescrit en traitement concomitant.

Au cours de l'année 2007, plus de 95,3% de ces patients n'avaient pas eu de changement thérapeutique, et 4,7% avaient eu une autre statine ajoutée.

Chez les médecins généralistes, la majorité des prescriptions était dosée à 20 mg (60%), 32% avait des prescriptions dosées à 10 mg et dans 6,2% à 40 mg. Plus de 63 % des prescriptions avaient une durée inférieure à 3 mois. La répartition était identique pour les génériques.

Chez 2,2% des patients, le traitement concomitant était un autre hypolipémiant (ezetimibe d'une durée moyenne supérieure à 5 mois (164 jours) ou d'un fibraté du durée de moins de 2 mois (49 jours)).

Au cours de l'année 2007, la majorité des patients (81%) n'ont pas eu de changement thérapeutique, 8,7% un changement de posologie et 11% avaient eu un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

#### ► **Patients traités par la fluvastatine :**

De même que pour la simvastatine, la part des patients traités par la fluvastatine était plus importante chez les médecins généralistes (7,%) que chez les cardiologues libéraux (3,2 %).

Chez les cardiologues libéraux, la majorité des prescriptions de fluvastatine était dosée à 80 mg (62,5%), avec 25 % à 20 et seulement 12,5% à 40 mg. Dans 75% des prescriptions, la durée de prescription était supérieure à trois mois.

Aucun autre hypolipémiant n'était prescrit en traitement concomitant.

Au cours de l'année 2007, 85,9% des patients n'avaient pas eu de changement thérapeutique, 14,1% avaient eu une autre statine ajoutée.

Chez les médecins généralistes, les trois dosages étaient prescrits de façon équivalente (39,2% à 40 mg, 33,4 % à 80 mg, et 27,4% à 20 mg). La durée de prescription était de moins de trois mois (67,5%).

Il est à noter que 3,6% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrates d'une durée de plus de 1 mois (38 jours) ; ezetimibe d'une durée de plus de 5 mois (170 jours).

Au cours de l'année 2007, 80% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 5,3% avaient eu un changement de posologie et 15,6% un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

## 2 Cas des patients en prévention primaire : associant des FDR CV sans maladie d'origine athéromateuse (Population T2)

En 2007, la population concernée représentait 191 797 patients suivis chez les cardiologues libéraux et 3 167 522 patients suivis chez les médecins généralistes.

### 2.1 Profil pathologique des patients

Chez les cardiologues libéraux, 68,6% des patients de la population T2 combinaient un ou deux facteurs risques CV selon la répartition suivante :

**Tableau 5. FDR CV associés chez les patients suivis par les cardiologues**

	Tabac	HTA	Diabète	Age	Obésité	Surpoids
1 FDR (24,2%)	1,3%	17,2%	0,8%	76,7%	1,2%	2,8%
2 FDR (44,4%)	2,6%	83,7%	6,2%	92,3%	4,4%	9,9%
3 FDR (24,1%)	10%	95%	32%	97%	21%	44,9%
4 FDR (6,4%)	16,4%	100%	68%	100%	30,8%	53,5%
5 FDR (0,8%)	100%	100%	100%	100%	71%	29%

Les antécédents cardiaques concernaient 29% des patients (dont 27,4% présentaient une insuffisance cardiaque, 53,6% des troubles du rythme et 38,7%, une valvulopathie). Moins de 4% des patients avaient une insuffisance rénale.

Pour le même profil de patients suivis par les médecins généralistes, 23,2 % n'avaient qu'un seul FDR et 35,2% associaient deux FDR CV selon la répartition suivante :

**Tableau 6. FDR CV associés chez les patients suivis par les médecins généralistes**

	Tabac	HTA	Diabète	Age	Obésité	Surpoids
1 FDR (23,2%)	4%	11,3%	2,5%	65,9%	4,4%	11,9%
2 FDR (35,2%)	5,9%	58,7%	10,3%	82,5%	12,4%	28,1%
3 FDR (29,8%)	8,9%	87,8%	28,2%	92,4%	30,6%	52%
4 FDR (11%)	1,5%	80,4%	100%	100%	42,5%	39,4%
5 FDR (0,8%)	100%	100%	100%	100%	50,5%	49,5%

Seulement 8,2% ont eu des antécédents d'événements cardiaques et 12,4% une IRC.

La répartition homme-femme, et par classes d'âge, étaient identiques entre les cardiologues libéraux et les médecins généralistes.

Quel que soit le prescripteur, plus de 30 % des patients étaient âgés de 60 à 69 ans. Chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes, respectivement 30,7 % et 25,7% des patients avaient plus de 70 ans.

Chez les médecins généralistes, un quart des patients étaient âgés de 50 à 59 contrairement chez les cardiologues libéraux où ils représentaient 17,8%. Les patients de plus de 80 ans représentaient 15 % des patients suivis chez les cardiologues libéraux (vs 8,1% chez les médecins généralistes).

#### 2.1.1 Diagnostics (diagnostic associé à la prescription de statines sur la dernière ordonnance)

Les patients suivis par les cardiologues libéraux ont été diagnostiqués avec une dyslipidémie dans 75,6% des cas et 19,6% des patients avaient eu un diagnostic CV. La recherche d'antécédent diagnostique a confirmé ce résultat. Chez les patients sans diagnostic de dyslipidémie (24,3% de la population T2), 66,7% associaient 1 ou 2 FDR.

Au cours de l'année 2007, un quart des patients suivis par les cardiologues libéraux ont une prescription d'un bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides). Pour les patients nouvellement diagnostiqués, 14% avaient eu une prescription d'examen biologiques (cholestérol total ou triglycérides) trois mois avant l'initiation du traitement.

Chez les médecins généralistes, 85,8 % des patients ont eu un diagnostic d'anomalie lipidique, 5,5% un diagnostic CV et 3,7% un diagnostic de diabète.

Parmi les patients sans diagnostic de dyslipidémie (14% de la population T2), 48,2% ne présentaient qu'1 ou 2 FDR.

Au cours de l'année 2007, 34% avaient eu une prescription de bilan lipidique (cholestérol total / triglycérides). Chez les patients nouvellement diagnostiqués, 27% avaient eu une telle prescription dans les trois mois précédant l'instauration du traitement.

### **2.1.2 Les traitements**

Quel que soit le prescripteur, l'atorvastatine était la statine la plus prescrite (33,9% des patients chez les cardiologues libéraux, 30,5% chez les médecins généralistes).

Chez les cardiologues libéraux, la pravastatine était la deuxième statine la plus prescrite (22%) suivie de façon équivalente par la rosuvastatine et la simvastatine (15%). La fluvastatine était prescrite pour 5,8% des patients.

Chez les médecins généralistes, la simvastatine et la pravastatine étaient prescrites de façon équivalente (21% des patients traités) suivies par la rosuvastatine (16,6%) et de la fluvastatine (7%).

Quant aux statines en association à doses fixes, elles ne représentaient que 7,3% des prescriptions des cardiologues libéraux et 4,3% de celles des médecins généralistes.

#### **► Patients traités par atorvastatine**

Chez les cardiologues libéraux, ils représentaient 33,9% des patients. Le dosage 10 mg était le plus prescrit (65%). Les dosages 20 mg et 40 mg étaient respectivement prescrits dans 20% et 11% des cas. Quand à la prescription d'atorvastatine 80 mg, elle était mineure (0,8%).

La proportion des durées de prescriptions de plus 3 mois ou moins de trois mois était équivalente. Il est à noter que la prescription d'autres hypolipémiants ne représentait que 3% des traitements concomitants (ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 5 mois (152 jours) ; fibrates d'une durée moyenne de plus d'1 mois (44 jours) ; un autre hypolipémiant d'une durée moyenne de plus de six mois (198 jours)).

Sur les patients traités par atorvastatine en 2007, 92% n'ont eu aucun changement thérapeutique, 1,8% ont eu un changement de posologie et seulement 5,5% ont eu un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, les prescriptions d'atorvastatine concernaient 30,5% des patients. La répartition des trois dosages d'atorvastatine les plus prescrits (10, 20 et 40 mg) étaient identiques à celle des cardiologues libéraux. Quant à l'atorvastatine 80 mg, elle était prescrite pour 1,1% des patients. Contrairement aux cardiologues libéraux, 80,3% des prescriptions étaient de moins de trois mois.

Les autres hypolipémiants représentaient 2,3% des traitements concomitants (ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 5 mois (174 jours) ; fibrates d'une durée de 2 mois (62 jours)).

Au cours de l'année 2007, 86% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 4,1% ont eu un changement de posologie et 10,2% ont soit changé de statine soit de classe d'hypolipémiant.

#### **► Patients traités par rosuvastatine**

Chez les cardiologues libéraux, le traitement par rosuvastatine concernait 16,8% des patients. Les dosages les plus prescrits étaient 5 mg (64,4%) et 10 mg (30,6%). Ces ordonnances étaient majoritairement délivrées pour une durée supérieure à 3 mois (61,7%).

Seulement, 5,4% des patients avaient un autre traitement hypolipémiant comme traitement concomitant (ézétimibe d'une durée de prescription de plus de 4 mois (145 jours) ; fibrates d'une durée de prescription de 4 mois (118 jours) ou un autre hypolipémiant d'une durée de prescription de plus de 4 mois (140 jours)).

Dans cette population au cours de l'année 2007, 82,4% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 2,4% ont eu un changement de posologie et 14% ont changé de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, la rosuvastatine concernait 16,6% des patients. Les dosages les plus prescrits étaient 5mg (60%) et 10 mg (34,7%). Plus de 80% des prescriptions étaient d'une durée inférieure à 3 mois.

Il est à noter que 5,6% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 5 mois (169 jours) ; fibrates d'une durée moyenne de moins de 2 mois (51 jours)).

Au cours de l'année 2007, 71,4% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 6% ont eu un changement de posologie et 24,4% ont eu un changement soit de statine soit de classe d'hypolipémiant.

#### ► Patients traités par pravastatine

La part des patients traités par la pravastatine était similaire chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes (environ 21%).

Dans cette population traitée, il est possible de prescrire un générique. La part des prescriptions de génériques était supérieure chez les patients suivis par les médecins généralistes (33,5% des patients vs 18% chez les cardiologues libéraux).

Chez les cardiologues libéraux, les dosages le plus prescrits étaient 20mg (56,9%) , 40mg (20,7%) et 10 mg (17,3%). Cette répartition était identique pour les génériques. En ce qui concerne les durées de prescriptions, celles-ci étaient supérieures à 3 mois dans 63,7% des prescriptions

Il est à noter que 2,4% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (ézétimibe d'une durée de 5 mois (150 jours), fibrates d'une durée de 4mois (120 jours)).

Sur les patients traités par pravastatine au cours de l'année 2007, 91% n'ont eu aucun changement thérapeutique, 2,4% ont changé de posologie et 6,5% ont changé de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, le dosage le plus fréquemment prescrit était 20 mg (63,3%). Le dosage à 40 mg concernait 21,8% des prescriptions et celui à 10 mg 13,4%. Les ordonnances étaient délivrées pour moins de trois mois dans 78,4% des prescriptions (génériques ou non). La répartition des posologies et des durées de prescriptions était identique pour les génériques.

Les autres hypolipémiants étaient associés pour 2,3 % des patients ( ézétimibe d'une durée d'environ 6 mois (178 jours) ; fibrates d'une durée de plus de 2 mois (69 jours)).

Au cours de l'année 2007, 80,8% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique (ni posologie, ni ajout d'un autre hypolipémiant), 7,7% ont eu changement de posologie et 11,6% ont changé soit de statine, soit de classe d'hypolipémiant.

#### ► Patients traités par la simvastatine

Comme pour la population T1, la part des patients traités par simvastatine était plus importante chez les médecins généralistes (20,8% vs 14,7% chez les cardiologues libéraux) tout comme les prescriptions de génériques (61,5% chez les médecins généralistes vs 38,8% chez les cardiologues libéraux)

Chez les patients suivis par les cardiologues libéraux, les posologies (princeps et génériques) les plus prescrites étaient 20 mg (58,4%), 10 mg (27,1%) et 40 mg (13,3%). Plus de 66,6% des ordonnances étaient délivrées pour une durée supérieure à 3 mois.

Les autres hypolipémiants étaient en traitement concomitant pour 1,4% des patients (fibrates et autres hypolipémiants d'une durée d'environ 1 mois, ézétimibe d'un durée de plus de 7 mois (222 jours)).

Au cours de l'année 2007, 90,5% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 2,8% avaient eu un changement de posologie et seulement 6,6% avaient eu un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, les prescriptions (princeps et génériques) étaient à une posologie de 20 mg (60,7%), de 10 mg (26,4%) ou de 40 mg (11,7%) et la durée de prescription était de moins de trois mois pour 77,2% des prescriptions. Les autres hypolipémiants représentaient 2,1% des traitements concomitants (fibrates d'une durée moyenne de moins de 2 mois (50 jours) ; ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 4 mois (144 jours)).

Dans cette population, 81% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 8,8% avaient eu un changement de posologie et 10,4% avaient changé soit de statine soit de classe d'hypolipémiant.

► **Patients traités par la fluvastatine :**

La part des patients traités par fluvastatine était plus faible chez les cardiologues libéraux que chez les médecins généralistes (5,8% chez les cardiologues libéraux vs 7% chez les médecins généralistes)

Chez les cardiologues libéraux, 41,8% des prescriptions étaient à 80 mg, 30,9% à 40 mg et 27,3% à 20 mg et la durée était de plus de 3 mois dans 65,6% des cas.

Les autres hypolipémiants représentaient 2,3% des traitements concomitants (ézétimibe d'une durée moyenne de plus de 7 mois (235 jours) ; fibrates d'une durée moyenne de 2 mois (55 jours)).

Dans cette population, 85,4% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 3,9% ont eu un changement de posologie et 11,4% ont eu soit un changement de statine soit un changement de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, comme chez les cardiologues libéraux, les posologies 80 et 40 mg étaient prescrites de façon équivalente, (36,8% et 36,3% des cas ) et le 20 mg dans 26,7%. Ces ordonnances étaient délivrées majoritairement pour une durée supérieure à 3 mois (79,9%).

Le traitement concomitant était un autre hypolipémiant pour 4 % des patients : fibrates d'une durée de moins de 2 mois (53 jours) ; ézétimibe d'une durée de plus de 6 mois (206 jours)).

Au cours de l'année 2007, 80% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 5,1% ont eu un changement de posologie et 16% ont eu soit un changement de posologie soit un changement de classe d'hypolipémiant.

### **3 Cas des patients en prévention secondaire**

En 2007, la population concernée représentait 353 487 patients suivis par les cardiologues libéraux et 1 411 022 patients suivis par les médecins généralistes. Ces patients pouvaient être ou non dyslipidémiques.

#### **3.1 Profil pathologique des patients**

Chez les cardiologues libéraux, 71,3% des patients en prévention secondaire présentaient au moins un FDR associé, dont l'hypertension (71,2%), un surpoids (34,8%), du diabète (23,1%), et/ou un tabagisme (18,1%).

Les événements cardiovasculaires d'origine athéromateuse étaient pour 91,9% des patients une maladie coronaire (infarctus ou angor), 11,7% une AOMI, 8,7% un AVC (transitoire ou constitué).

Parmi ces patients en prévention secondaire, 25% associaient des événements cardiaques (sans lien direct avec les maladies d'origine athéromateuse) et 5,2% une IRC.

Le profil des patients était identique chez les médecins généralistes : 85,1% présentaient au moins un FDR dont l'hypertension (73,9%), un surpoids (43,6%), un diabète (30,4%), l'obésité (21,6%).

Les maladies cardiovasculaires d'origine athéromateuse étaient pour 73,6% des patients une maladie coronaire, 23,8% une AOMI et 17,7% un AVC (transitoire ou constitué). Seulement 16,7% avaient des antécédents cardiaques (sans lien avec les pathologies d'origine athéromateuse) et 19,6% une IRC.

L'association de FDR CV à des pathologies cardiaques est un critère de suivi du patient par le cardiologue libéral, en complément du médecin généraliste.

Néanmoins, la prévalence d'une IRC, d'un AVC, d'une artérite est plus importante chez les patients suivis par les médecins généralistes car ces pathologies sont prises en charge par d'autres spécialistes que les cardiologues libéraux.

### **3.1.1 Diagnostics (diagnostic associé à la prescription de statines sur la dernière ordonnance)**

Lors de la dernière visite chez les cardiologues libéraux, 54,8% ont été diagnostiqués avec une dyslipidémie, 42,6% avec un diagnostic cardiovasculaire soit maladie coronaire (34,7%) ; soit une hypertension (4,1%), soit une artérite (1%).

On note que 22,7% des patients ont une prescription d'examen biologique cholestérol total ou triglycérides au cours de l'année 2007. Chez les nouveaux patients traités, la prescription d'un bilan lipidique dans les 3 mois précédant l'initiation de traitement concernait 9,8% des patients.

Chez les médecins généralistes, le diagnostic de dyslipidémie concernait 64,9% des patients, les maladies cardiovasculaires 27,6% selon la répartition suivante : maladie coronaire (18,5%), hypertension (3,1%) et artérite (2,3%).

Au cours de l'année 2007, 33,4% des patients avaient eu une prescription d'un bilan lipidique (cholestérol total et/ou triglycérides).

En ce qui concerne les patients nouvellement traités, la prescription du bilan lipidique dans les 3 mois précédant l'initiation de traitement concernait 20,8% des patients.

### **3.1.2 Les traitements**

Quel que soit le prescripteur, l'atorvastatine était la statine la plus prescrite (32%) suivie de la pravastatine (20,2% chez les cardiologues libéraux vs 21,8% chez les médecins généralistes).

Chez les cardiologues libéraux, la troisième statine prescrite était la rosuvastatine (18,2%) suivie de la simvastatine (13,9%). Les statines associées (inegy®, pravastatine®,...) représentaient 11,3% des patients et la fluvastatine seulement 4,9%.

Chez les médecins généralistes, la simvastatine était la troisième statine la plus prescrite (18,7%) suivie de la rosuvastatine (15,2%). Les statines associées représentaient 7,6% des patients alors que la fluvastatine n'était prescrite que pour 4,7% des patients.

L'ézétimibe représentait 4,1% des traitements concomitants chez les cardiologues libéraux, et 3,4% chez les médecins généralistes.

#### **► Patients traités par atorvastatine**

Chez les cardiologues libéraux, ils représentaient 32 % des patients. Chez ces patients, 52,1% avaient un diagnostic lipidique associée à la maladie athéromateuse.

Le dosage le plus prescrit était le 10 mg (41,4%) suivi du 40 mg (27,9%) et du 20 mg (22,6%). La prescription du dosage 80 mg restait faible (6,9%). Les prescriptions d'atorvastatine étaient inférieures à 3 mois dans 51,6% des ordonnances délivrées.

L'ézétimibe représentait 2,8% des traitements concomitants d'une durée moyenne de 6 mois.

Au cours de l'année 2007, 85,5% des patients traités par atorvastatine n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 5% avaient eu un changement de posologie et 9,4% avaient eu un changement de statines ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, les patients traités par atorvastatine représentaient 31,9% dont 62,4% avaient un diagnostic lipidique. De même que chez les cardiologues libéraux, les trois dosages les plus prescrits étaient 10 mg (42,8%), 40 mg (26,6%) et 20 mg (22,4%). Plus de 88,2% des prescriptions d'atorvastatine avaient une durée inférieure à 3 mois .

Les traitements concomitants les plus fréquents étaient un antihypertenseur (87,9%) ; un anti-agrégant plaquettaire (81%) et/ ou un antidiabétique (21,5%). La durée moyenne de ces traitements concomitant était supérieure à 7 mois. Les autres hypolipémiants représentaient 5,6% des traitements concomitants (ezetimibe d'une durée moyenne supérieure à 7 mois, fibrates d'une durée moyenne de 2 mois).

Au cours de l'année 2007, 79,7% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique, 7,7% ont eu un changement de posologie et 13% ont eu un changement de statine ou d'hypolipémiants.

► **Patients traités par rosuvastatine**

Chez les cardiologues libéraux, le traitement par la rosuvastatine concernait 18,2% de patients. Le diagnostic lipidique concernait 63,7% des patients.

Dans 48,6% des ordonnances, la rosuvastatine était prescrite à 10 mg, dans 40,7% à 5 mg et dans 10,3% à 20 mg. Ces ordonnances étaient principalement délivrées pour une durée supérieure à 3 mois (89,2%). Il est à noter que l'ézétimibe était prescrit comme traitement concomitant pour 8,8% des patients pour une durée moyenne d'environ 6 mois.

Au cours de l'année 2007, seulement 72% des patients n'avaient eu de changement thérapeutique, 5% avaient eu un changement de posologie et 21,4% avaient eu un changement soit de statine soit de classe d'hypolipémiants.

Chez les patients suivis chez les médecins généralistes, le traitement par rosuvastatine représentait 15,2% des patients dont 72,9% avaient un diagnostic lipidique. Les prescriptions étaient à 10 mg pour 47,5% des patients, 5 mg pour 40,9% et 20 mg pour 11,5%. Ces ordonnances étaient principalement délivrées pour une durée inférieure à 3 mois (89,2%).

L'ézétimibe représentait 6,1% de ces traitements concomitants avec une durée moyenne de traitement supérieure à 6 mois.

Au cours de l'année 2007, 66% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 9% avaient eu un changement de posologie et 27,2% ont eu soit un changement de statine soit de classe d'hypolipémiants.

► **Patients traités par pravastatine**

La part des patients traités par la pravastatine était similaire chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes (20,2% chez les cardiologues libéraux vs 21,8% chez les médecins généralistes). Dans cette population, 52,4% des patients suivis par les cardiologues libéraux et 60,8% de ceux suivis par les médecins généralistes, avaient un diagnostic lipidique.

Dans cette population traitée, il est possible de prescrire un générique. La part des prescriptions de génériques était supérieure chez les patients suivis par les médecins généralistes (31,1% des patients vs 18% chez les cardiologues libéraux).

Chez les cardiologues libéraux, les dosages le plus prescrits étaient 20 mg (45,1%), 40 mg (39,5%) et 10 mg (12,5%). Cette répartition était identique pour les génériques. En ce qui concerne les durées de prescriptions, elles étaient supérieures à 3 mois dans 61,2% des cas.

Il est à noter que 3,6% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (ézétimibe d'une durée de plus de 6 mois (192 jours)).

Sur les patients traités par pravastatine au cours de l'année 2007, 84,2% n'ont eu aucun changement thérapeutique, 3,6% ont changé de posologie et 11% ont changé de statine ou de classe d'hypolipémiants.

Chez les médecins généralistes, le dosage le plus fréquemment prescrit était 20 mg (51,6%). Le dosage à 40 mg concernait 39,5% des prescriptions et celui à 10 mg 7,4%. Les ordonnances étaient délivrées pour moins de trois mois dans 87,2% des prescriptions (génériques ou non). La répartition des posologies et des durées de prescriptions étaient identiques pour les génériques.

Les autres hypolipémiants étaient associés pour 3 % des patients (ézétimibe d'une durée de plus de 7 mois (217 jours) ; fibrates d'une durée de plus de 2 mois (69 jours)).

Au cours de l'année 2007, 75,6% des patients n'ont eu aucun changement thérapeutique (ni posologie, ni ajout d'un autre hypolipémiant), 8% ont eu changement de posologie et 16,8% ont changé soit de statine, soit de classe d'hypolipémiants.

► **Patients traités par la simvastatine**

Le nombre de patients traités et la part des génériques dans les prescriptions étaient plus importants chez les médecins généralistes (18,7% des patients traités vs 13,9 % chez les cardiologues libéraux et 55,4% de prescriptions de générique chez les médecins généralistes vs 37% chez les cardiologues libéraux).

Chez les patients suivis par les cardiologues libéraux, 50,3% des patients avaient un diagnostic lipidique. La majorité des prescriptions de simvastatine était dosée à 20 mg (51,5%) 40 mg (31,5%) ou 10 mg (15,9%). Les durées de prescriptions étaient supérieures à 3 mois pour plus de 64% des ordonnances. La répartition était identique pour les génériques (posologie et durée de prescription).

Les autres hypolipémiants représentaient 5,1% des traitements concomitants principalement ézetimibe (4,1%) d'une durée moyenne supérieure à 6 mois (183 jours).

Au cours de l'année 2007, 86% des patients n'avaient pas eu de changement thérapeutique, 3,5% avaient eu un changement de posologie et 9,4% avaient changé soit de statine soit de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, le diagnostic lipidique concernait 65,3% des patients.

La majorité des prescriptions était dosée à 20 mg (51,6%), 39,5% avaient des prescriptions dosées à 40 mg et dans 7,4% à 10 mg. Plus de 87 % des prescriptions avaient une durée inférieure à 3 mois. La répartition était identique pour les génériques.

Dans 2,2% des cas, le traitement concomitant était un autre hypolipémiant (ezetimibe d'une durée moyenne supérieure à 5 mois (162 jours) ou d'un fibrate du durée de plus de 2 mois (76 jours)).

Au cours de l'année 2007, la majorité des patients (77%) n'a pas eu de changement thérapeutique, 10% un changement de posologie et 13,5% avaient eu un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

#### ► Patients traités par la fluvastatine :

La part des patients traités était identique chez les cardiologues libéraux et les médecins généralistes (4,9% chez les cardiologues libéraux vs 4,7% chez les médecins généralistes).

Chez les cardiologues libéraux, 59,5% des patients avaient un diagnostic lipidique associé à la maladie athéromateuse. La majorité des prescriptions de fluvastatine était dosée à 80 mg (64,7%), plus de 20% à 40 mg et 13,3% à 20 mg. Dans 54,3% des prescriptions, la durée de prescription était supérieure à trois mois.

L'ézetimibe représentait 7,1% des traitements concomitants avec une durée moyenne supérieure à 6 mois (207 jours).

Au cours de l'année 2007, 80,2% des patients n'avaient pas eu de changement thérapeutique, 3,7% avaient eu un changement de posologie et 15,5% un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

Chez les médecins généralistes, le diagnostic lipidique concernait 76,1% des patients. Comme chez les cardiologues libéraux, la posologie la plus prescrite était à 80 mg (48%). Le 40 mg était prescrit dans 31% des cas et le 20 mg dans 20,7%. Ces ordonnances étaient délivrées majoritairement pour une durée inférieure à 3 mois (86,4%).

Il est à noter que 7,4% de ces patients avaient un autre hypolipémiant comme traitement concomitant (fibrates (1,6%) d'une durée de moins de 2 mois (55 jours) ; ezetimibe (5,8%) d'une durée de plus de 6 mois (198 jours).

Au cours de l'année 2007, 74,5% des patients n'avaient eu aucun changement thérapeutique, 6% avaient eu un changement de posologie et 20,8% un changement de statine ou de classe d'hypolipémiant.

## Annexe 11. Codifications utilisées dans l'analyse EGB

**Tableau 7. Codes CIM 10 retenus pour sélectionner les patients avec une maladie vasculaire athéromateuse**

Affections	Code CIM 10
Accidents ischémiques transitoires et apparentés	G45
Syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladie cérébrovasculaires	G46
<b>Cardiopathies ischémiques</b>	
ANGOR	I20
IDM et complications d'IDM	I21, I22, I23
Autres maladie cardiovasculaires ischémiques et CV ischémiques chroniques	I24 et I25
Occlusions et sténose des artères pré cérébrales n'entraînant pas d'infarctus cérébral	I 65
Occlusions et sténose des artères cérébrales n'entraînant pas d'infarctus cérébral	I 66
Infarctus cérébral	I 63
Infarctus cérébral non précisé	I 64
Autres maladies cérébrovasculaires : athérosclérose cérébrale	I 67.2
Séquelles de maladies cérébrovasculaires : infarctus cérébral / AVC non précisé	I 69.3, I69.4
Athérosclérose	I 70
Embolie et thromboses artérielles	I 74
Artérite sans précision	I 77.6
Présence d'un pontage aorto-coronaire	Z 95.1
Présence d'implant et de greffe vasculaires coronaires	Z 95.5

**Tableau 8. Classe ATC des médicaments hypolipémiants retenus pour la sélection principale**

Autre hypolipémiants		Statines
BENFLUOREX	GEMFIBROZIL	ATORVASTATINE
BEZAFIBRATE	NICOTINIQUE ACIDE	ATORVASTATINE ET AMLOPIDINE
CIPROFIBRATE	TIADENOL	PRAVASTATINE
CLOFIBRATE	TRIGLYCERIDES OMEGA3	PRAVASTATINE ET ACIDE ACETYLS
COLESTYRAMINE		ROSUVASTATINE
EZETIMIBE		SIMVASTATINE
FENOFIBRATE		SIMVASTATINE ET EZETIMIBE
PROBUCOL		FLUVASTATINE

**Tableau 9. Classe ATC des antiangoreux retenus pour identifier les patients en prévention secondaire**

Classe ATC	Classe ATC
DIPYRIDAMOLE	PENTAERITHRITYL TETRANITRATE
IVABRADINE	ISOSORBIDE DINITRATE
MOLSIDOMINE	ISOSORBIDE MONONITRATE
NICORANDIL	
NITROGLYCERINE	

## Annexe 12. Méthode et Résultats EGB

### 1 Matériel et méthode

#### 1.1.1 Origine, structure et limites des données de l'EGB

##### ► Rappel sur le Système d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM)

Le SNIIR-AM est un système d'information médicalisé, mis en œuvre par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie à compter du 1er janvier 2004 en application de l'article L 161-28-1 du code de la Sécurité sociale. L'entrepôt SNIIR-AM comprend l'exhaustivité des données de remboursements sur une durée de trois ans pour l'ensemble des régimes obligatoires, individualisées par patient anonyme et qui portent sur la médecine de ville et les établissements de santé privés ou médico-sociaux.

##### ► L'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)

La création et l'utilisation de l'EGB sont réglementées par l'arrêté ministériel du 20 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie, qui a prévu une durée de conservation des données de vingt ans au-delà de l'année en cours.

Les patients de l'échantillon proviennent d'une sélection au 1/97<sup>e</sup> de la population du régime général *stricto sensu*. Les prestations des patients de l'EGB proviennent de l'entrepôt du SNIIR-AM. La base de données comprend les prestations prescrites, délivrées et remboursées.

##### ► Limitations des analyses dues aux informations disponibles dans le SNIIR-AM

- Les bases de données ne disposent d'aucun résultat d'examen, biologique, radiologique ou autres examen complémentaire.
- En ce qui concerne le bénéficiaire, seuls, l'âge, le sexe et les diagnostics établis pour l'exonération du ticket modérateur (ALD, invalidité, maladie professionnelle, accident du travail) ou lors d'hospitalisation dans le domaine privé sont disponibles. Pour cette raison, les populations définies à partir des diagnostics sont sous-estimées.
- La consommation de soins ne concerne que les soins remboursés. Il n'y a donc pas de possibilité d'analyse de l'automédication, de l'observance, ni du respect des prescriptions médicales (examens para-cliniques ou biologiques par exemple) par le patient.
- Par ailleurs, nous avons été factuels dans l'énoncé des résultats de cette analyse car nous ne disposons d'aucune information permettant d'interpréter l'état des pratiques actuelles. De plus, s'agissant d'une étude rétrospective observationnelle, aucune relation de causalité n'a pu être envisagée.

##### ► Limites et possibilités par rapport aux recommandations de l'Afssaps

Les principales recommandations sur la prise en charge thérapeutique des dyslipidémies sont résumées précédemment dans ce document.

Les données de l'EGB permettent de déterminer si un bilan lipidique a été effectué ou des transaminases réalisées. Néanmoins, en l'absence de résultats, il n'est pas possible de déterminer si la VCB en termes de LDL-c, avait été justement évaluée et/ou atteinte.

Concernant le risque cardiovasculaire : l'âge, le sexe, l'existence d'un traitement médicamenteux antidiabétique, anti-agrégant plaquettaire, anti-angoreux, antihypertenseur et certaines des affections dont souffre le patient<sup>3</sup> sont disponibles. Mais les informations sur le statut tabagique, le BMI ou l'activité physique ne le sont pas.

Concernant les traitements médicamenteux par statines, il est possible de déterminer à la fois la molécule et le dosage, mais pas les posologies prescrites.

---

<sup>3</sup> Seulement si celles-ci ont fait l'objet d'une déclaration par le médecin conseil de l'assurance maladie et ce dans le cadre de la prise en charge à 100% pour affection longue durée (ALD), invalidité, maladie professionnelle ou encore accident du travail

- Pour des raisons de lisibilité, nous avons décrit les patients comme « consommant » s'ils avaient eu un achat remboursé de médicament durant au moins trois mois consécutivement. Il va de soi que cela ne présume en rien de l'observance réelle du traitement médicamenteux. De même, pour éviter les redites, nous avons parfois parlé de prescriptions ; il convient de rappeler qu'il s'agit toujours d'achats remboursés à partir d'une prescription et non de l'analyse de la prescription sur une ordonnance.
- En l'absence de la disponibilité des résultats du bilan lipidique et en l'absence de diagnostic par les médecins traitants nous ne pouvions pas savoir si les personnes traitées l'étaient pour dyslipidémie ou seulement selon le risque cardiovasculaire.

### 1.1.2 Définition des populations

#### ► Populations sélectionnées

La population initiale était celle des patients de 18 ans ou plus, vivants au 31/12/2008, pour laquelle, au moins une boîte d'hypolipémiant avait été remboursée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2008.

La population d'analyse, issue de la population initiale, concernait les patients ayant acheté une boîte de statine pendant au moins trois mois consécutifs, et dont le premier achat était situé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2008.

L'analyse a été étendue à l'année 2005 pour étudier la fréquence de délivrance d'autres hypolipémiants que les statines ainsi que la fréquence de remboursement des bilans lipidiques avant l'initiation du traitement par statines.

#### ► Définition des principaux facteurs de risque cardiovasculaires

##### ○ Patient diabétique

Le patient était considéré comme diabétique s'il avait eu un diagnostic de diabète de type 1 ou 2 déclaré en ALD au 31/12/2008 et/ou s'il avait eu un traitement médicamenteux antidiabétique oral ou injectable pendant au moins trois mois consécutifs entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2008.

##### ○ Patient hypertendu

Les bêtabloquants, IEC, ARAI et inhibiteurs calciques sont des médicaments qui peuvent à la fois être prescrits pour l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque et/ou la maladie coronaire. Afin de sélectionner au mieux des patients hypertendus sans insuffisance cardiaque ou maladie coronaire, nous avons éliminé de la population traitée par antihypertenseurs (Bêtabloquants, IEC, ARAI, inhibiteurs calciques, diurétique, alpha bloquants et centraux) les patients avec une insuffisance cardiaque et ceux en prévention secondaire déclarés dans le cadre du 100% de l'assurance maladie.

##### ○ Age et sexe

Nous avons également pris en compte les facteurs de risque cardiovasculaires en fonction de l'âge et du sexe en considérant comme un facteur de risque à part entière, les hommes s'ils étaient âgés de 50 ans ou plus et les femmes si elles étaient âgées de 60 ans et plus.

#### ► Statut de prévention primaire et secondaire

##### ○ Population en prévention secondaire (PS)

Les patients souffrant d'une affection athéromateuse à type d'angor, d'IDM, de maladies vasculaires avérées (AVC, AIT, AOMI) ou ayant eu une revascularisation<sup>4</sup> ou un traitement médicamenteux antiangoreux<sup>5</sup> pendant au moins trois mois consécutifs entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2008 étaient déclarés en prévention secondaire.

---

<sup>4</sup> Les codes CIM10 utilisés pour sélectionner ces patients sont donnés en annexe 11 (Tableau N°21)

<sup>5</sup> Les codes CIP ou les classes ATC des médicaments sélectionnés sont donnés en annexe 11 (Tableau N°22)

### ○ Population en prévention primaire (PP)

Par défaut, les patients qui n'étaient pas en prévention secondaire, étaient considérés en prévention primaire sans qu'il soit possible de vérifier formellement ce statut. En conséquence, les patients en prévention primaire ne l'étaient que « de façon probable ».

Dans cette population classée en prévention primaire, trois sous-populations ont été identifiées selon les données disponibles dans l'EGB :

1. les patients sans facteur de risque cardiovasculaire (c'est à dire non diabétiques et non hypertendus et (hommes < 50 ans ou femmes < 60 ans) [PP0]
2. les patients avec au moins un des trois facteurs de risque cardiovasculaires parmi les suivants : diabète ou hypertension artérielle ou (hommes ≥ 50 ans /femmes ≥ 60 ans) [PP1]
3. les patients avec au moins deux des trois facteurs de risques cardiovasculaires précédemment cités [PP2]

#### 1.1.3 Définitions utilisées pour l'analyse

Il a été nécessaire de définir un certain nombre de paramètres permettant de tenir compte des consommations semblant « aberrantes ». Ces définitions ont été faites de manière intuitive par les auteurs et sont décrites ci-après.

##### ▶ Définition de la « consommation » de médicaments

Le patient « consommant » en termes de médicaments était défini par l'achat pendant au moins trois mois consécutifs (nombre cumulé de jours ≥ 90 j selon les dates d'achat) de la spécialité pharmaceutique concernée (antidiabétique, antiagrégant, anti-angoreux, antihypertenseur, autre hypolipémiant).

Les autres molécules hypolipémiantes remboursées n'ont pas été précisées dans ce travail, et seule la séquence de dispensation par rapport au début de la consommation de statine a été décrite (avant ou après l'initiation de la statine).

##### ▶ Définition de la « consommation » des statines

##### ▶ Initiation de traitement

Le patient était déclaré en initiation de traitement médicamenteux s'il n'avait eu aucun autre achat de statine dans les 12 mois précédant le premier achat enregistré.

##### ▶ Patients « consommant » une statine

Un patient « consommant » une statine était défini par l'achat pendant au moins trois mois consécutif (nombre cumulé de jours ≥ 90 jours) et/ou si la dispensation de comprimés était de 3\*28 (84) au minimum (en se basant sur une posologie théorique de 1 comprimé par jour). La période d'observation se situait entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2008.

##### ▶ Modifications thérapeutiques

- La modification de molécules était définie par le changement de molécule d'une date de délivrance à la suivante et le nombre de modifications a été comptabilisé.
- Les modifications de dosages étaient prises en compte seulement en l'absence de modification de molécules, et selon le principe suivant : le dosage dispensé à la date D1 et à D2, la date suivante, était calculé en multipliant le nombre de comprimés de la boîte par la dose du médicament par le nombre de boîtes délivrées. En cas de changement de dosage entre ces deux dates, et si la valeur absolue du rapport (D2-D1)/D1 était augmentée d'un tiers (0,33), alors il était considéré qu'un changement de dosage avait eu lieu.

Les modifications de dosages et de molécules ont été recherchées uniquement chez les patients consommateurs.

### ► Arrêt définitif de traitement

Le patient a été déclaré en arrêt définitif s'il était consommant et si la dernière quantité dispensée ne permettait pas un traitement continu jusqu'à la date de fin de suivi, le 31/12/2008.

### ► Réalisation de bilans lipidiques antérieurement à la première dispensation de statine

La définition suivante ne s'applique qu'aux patients en initiation de traitement médicamenteux. Le patient avec un EAL, ou un dosage d'une apolipoprotéine A1 et d'une apolipoprotéine B, ou un dosage du cholestérol total et des triglycérides<sup>6</sup> dans les 12 mois ou plus précédant la première date de dispensation d'une boîte de statine, était considéré comme ayant eu un bilan lipidique avant sa première délivrance de statine.

### ► Surveillance du traitement

La définition suivante ne s'applique qu'aux patients en initiation de traitement médicamenteux. Selon les recommandations de l'Afssaps, la surveillance doit débuter entre 1 et 3 mois par un contrôle des transaminases. Nous avons recherché si ce dosage (ASAT et/ou ALAT) avait été effectué dans ce délai.

## 1.1.4 Méthodologie statistique

Cette analyse est descriptive et a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® V9.1. Les patients de l'échantillon sélectionnés pour cette étude représentaient un sous-échantillon de l'échantillon généraliste des bénéficiaires, puisqu'il s'agissait de patients sélectionnés en 2005 avec une consommation de soins qui a pu être suivie sans interruption entre 2005 et 2008. L'échantillon sur lequel les analyses ont été effectuées est, par conséquent, un échantillon non représentatif de la population française. Pour les extrapolations à la population française, les chiffres sont donnés à titre indicatifs. En effet, nous prenons comme hypothèse que la consommation du bien étudié (ici l'achat de médicaments hypolipémiants) est comparable au sein de tous régimes d'assurance maladie obligatoire (CNAMTS, y compris les sections locales mutualistes, le RSI et la MSA). Les données en notre possession ne nous permettent pas d'infirmer ou de confirmer cette hypothèse. Les données qualitatives sont décrites en termes de nombre absolu et de pourcentage rapporté à l'effectif de la population ou sous-population analysée. Les intervalles de confiance à 99% sont calculés, soit de façon asymptotique ( $\sqrt{(p_o \cdot q_o/n)}$ ), soit selon la méthode exacte de Clopper-Pearson dans le cas de petits effectifs. Les données quantitatives sont décrites en termes de moyennes et d'intervalle de confiance à 99% ( $\pm 2,58 \cdot \text{écart-type}/\sqrt{n}$ ).

## 2 Description des populations

La population initiale comprenait 46 387 patients soit 11,10% [10,72% - 11,47%] de la population de l'EGB sélectionnée pour l'analyse (417 961) ce qui représentait 6 868 236 individus [6 633 107 - 7 097 177] de population française vivante au 1<sup>o</sup> janvier 2008 (soit 61 876 millions d'individus selon l'INSEE).

Tableau 10 : Répartition de la population initiale selon les FDR cardiovasculaires

	N	%	IC 99% inf – sup
PP0	4 777	10,30%	[9,94% - 10,67%]
PP1	11 352	24,47%	[23,96% – 24,99%]
PP2	21 476	46,30%	[45,70% – 46,90%]
PS	8 782	18,93%	[18,47% – 19,40%]

La proportion de patients de la population initiale qui n'avait pas consommé de statine plus de trois mois consécutivement était de 13,45% [13,05% - 13,87%] (6 241/46 387), soit 1,5% de la population EGB représentant près de 1 millions de personnes (923 933 [901 348 – 946 888]) en extrapolant à la population générale.

<sup>6</sup> Cette distinction a été faite pour définir le terme « ou équivalent à l'EAL » de la recommandation Afssaps 2005.

La population d'analyse, c'est-à-dire celle des patients en initiation de traitement et consommant une statine pendant plus de trois mois consécutifs était composée de 11 123 patients soit 23,98 % [23,47% - 24,49%] de la population initiale.

**Tableau 11 : Répartition des patients en initiation de traitement selon les FDR cardiovasculaires**

	N	%	IC 99% inf – sup
PP0	1 318	11,85%	[11,07% - 12,66%]
PP1	2 730	24,54%	[23,50% - 25,61%]
PP2	5 105	45,90%	[44,68% - 47,12%]
PS	1 970	17,71%	[16,79% - 18,66%]

La population qui ne présentait aucun facteur de risque cardiovasculaire (PP0) était un peu plus importante dans la population d'analyse que dans la population initiale (11,8% *versus* 10,3%).

*A contrario*, la proportion de patient en prévention secondaire (PS) était plus faible dans la population d'analyse que dans la population initiale (17,7% *versus* 18,9%), mais il était impossible d'en déterminer la cause, sauf à formuler des hypothèses qu'aucune donnée ne pouvait infirmer ou confirmer.

### 3 Résultats

#### 3.1 Population initiale : Age et sexe (Tableau 24)

Les patients de la population initiale (46 387 patients) étaient âgés en moyenne de 64,9 ans [64,8 – 65,0]. La moyenne de l'âge augmentait en fonction des différentes sous-populations allant de 47 ans pour la population PP0, à 69 ans pour la population PS (47 à 67 ans pour la population d'analyse).

Les femmes étaient plus âgées (66,8 ans) que les hommes (63 ans) et l'écart s'accroissait chez les patients en prévention secondaire avec 73,8 ans en moyenne pour les femmes et 69,0 en moyenne chez les hommes. Les résultats étaient similaires en population d'analyse.

Les femmes étaient plus nombreuses que les hommes en PP0 avec 63,8% *versus* 36,2%, et inversement en prévention secondaire avec 30,5% de femmes *versus* 69,5% d'hommes. Les résultats retrouvés sur la population d'analyse étaient comparables.

#### 3.2 Population initiale : « Consommation » de statine

Globalement, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2008, 13,5% [13,0% – 13,9%] des patients de la population initiale n'avaient pas acheté de statine pendant plus de trois mois consécutifs. Cela concernait 31,8% [30,1% – 33,5%] des patients de la population PP0, 18,6% [17,7% – 19,6%] des patients de la population PP1, 10,2% [9,7% – 10,8%] des patients de la population PP2 et seulement 4,7% [4,1% – 5,3%] des patients en PS.

#### 3.3 Population d'analyse : Arrêts de traitement et changements thérapeutiques

Chez les patients consommants en initiation de traitement, un arrêt définitif a été enregistré dans 22% des cas. Les arrêts définitifs étaient plus fréquents chez les patients en PP0 (37,1% [33,7% - 40,6%]) et en PP1 (28,5% [26,3% - 30,7%]) que chez les patients en PP2 (18,7% [17,3% - 20,1%]) et en PS (12,5% [10,6% - 14,5%]) [Tableau 25 (a)].

*A contrario*, les changements thérapeutiques de molécules (Tableau 25 (b)) étaient plus fréquents chez les patients en PS (25,4% [22,9%-28,0%]) que pour les patients en prévention primaire [PP0 (18,4% [15,7%-21,3%]), PP1 (19,4% [17,5%-21,4%]) ou PP2 (19,3% [17,9%-20,8%])].

De même, pour les changements de dose avec 26,4% [23,5% - 29,5%] des patients en prévention secondaire qui avaient eu au moins un changement de leur dosage de statine pour seulement 15% à 17% en prévention primaire.

#### 3.4 Population d'analyse : « Consommation » d'autres hypolipémiants et de statines

Parmi les 11 123 patients consommants en initiation de traitement [Tableau 26], 26,9% avaient consommé un autre hypolipémiant ; 18,7% [17,7% - 19,6%] des patients avaient un début de

délivrance antérieure à celle de la statine et 8,2% [7,6% – 8,9%] avaient une délivrance concomitante ou postérieure à celle de la statine.

La proportion de patients ayant acheté un autre hypolipémiant avant la statine était nettement plus importante chez les patients en PP2 (23,3% [21,7% – 24,8%]) que dans les autres sous-populations où la proportion se situait entre 10,2% [8,1% - 12,5%] pour la PP0, 14,3% [12,6% - 16,1%] pour la PP1 et 18,5% [16,3% - 20,9%] pour la PS. Pour ces patients avec au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires, l'alternative était, soit pas d'autre traitement hypolipémiant, soit un autre traitement hypolipémiant débuté avant la statine.

### **3.5 Population d'analyse : Types de statines « consommées »**

#### **3.5.1 Types de molécules [Tableau 27]**

La proportion de patients sous rosuvastatine en première intention était la plus importante chez les patients sans facteur de risque cardiovasculaire (32% versus 25% sous atorvastatine, 20 % sous simvastatine, 18% sous pravastatine et 5% sous fluvastatine). En prévention secondaire, le taux de patients avec pravastatine délivrée en première intention était très inférieur à celui des patients avec atorvastatine (19% versus 44%).

En résumé, l'atorvastatine était la plus prescrite, sauf chez les patients sans aucun facteur de risque cardiovasculaire où c'était la rosuvastatine.

#### **3.5.2 Consommation des différentes statines selon leurs dosages [Tableau 28]**

Sur l'ensemble de la population, l'atorvastatine 10 mg était délivrée en première intention, chez 21,2% [20,2% - 22,2%] des patients et ce taux était équivalent à celui de la rosuvastatine 5 mg (21,7% [20,7% - 22,7%]).

La simvastatine 20 mg était dispensée chez 14,4% [13,6% - 15,3%] des patients, fréquence proche de celle observée pour la pravastatine 20 mg (13,3% [12,5% - 14,1%]).

A elles seules, ces quatre molécules totalisaient plus de 70% des prescriptions remboursées de première intention.

L'analyse des proportions respectives de patients dans chaque sous-population montrait que :

- L'atorvastatine 10 mg était délivrée chez près de 20% des patients en PP0, 22% en PP1, 30% en PP2, mais seulement 17% en PS,
- La rosuvastatine 5 mg, était dispensée chez 27% des patients en PP0, 23% en PP1, 18% en PP2 et 14% en PS,
- La pravastatine 20 mg, était achetée chez 16% des patients en PP0, 13,5% en PP1, près de 12,5% en PP2 et 8% en PS,
- La simvastatine 20 mg était dispensée chez 16% des patients en PP0, 16% en PP1, près de 13% en PP2 et 10% en PS.

En résumé, les achats de statines pour un premier traitement chez les patients en prévention primaire concernaient les faibles dosages, comme recommandé. Cet effet était un peu moins net en prévention secondaire.

Une analyse complémentaire avait été réalisée dans la sous-population des patients en prévention secondaire dont le diagnostic était connu (90% des patients en prévention secondaire (1772/1970)).

Pour chaque diagnostic, la proportion des différentes molécules de statine délivrée en première intention était calculée.

Dans l'infarctus du myocarde, plus de 60% [53% - 68%] des patients étaient mis sous atorvastatine, les autres molécules ne se différencient pas les unes des autres hormis la fluvastatine intéressant moins de 2% des cas.

Dans les autres affections, l'atorvastatine était également prédominante entre 35% et 45% des prescriptions de premières intentions pour tous les autres diagnostics.

Pour l'ensemble des diagnostics, aucune différence significative n'avait été mise en évidence entre les proportions de patients traités par pravastatine, simvastatine et rosuvastatine. Seule la fluvastatine était significativement moins délivrée dans tous les cas.

Sur le plan des dosages, l'atorvastatine était délivrée dans l'IDM majoritairement (80%) à 40 mg ou 80 mg.

### 3.6 Dépistage et surveillance biologique

#### 3.6.1 Délai de prescription du bilan lipidique avant première consommation de statine

Les résultats ne portent pas sur les consommations de soins des services des hôpitaux publiques et ceux des maisons de retraites ou autres centres de santé. Ils englobent les soins dispensés en ville, en consultations externes des hôpitaux et en hôpitaux privés.

Globalement, moins de 10% des patients n'avaient pas eu de bilan lipidique dans l'année précédant la première délivrance de statine. La majorité des patients (53,4%) avait réalisé son bilan un mois ou moins avant la 1<sup>o</sup> délivrance de statine [Tableau 32].

Les proportions de patients n'ayant pas eu de bilan lipidique remboursé avant la 1<sup>o</sup> délivrance de statine n'étaient pas différentes entre les différentes sous-populations en prévention primaire mais l'étaient entre prévention primaire (entre 6% [5% - 7%] et 8% [7% - 9%] et prévention secondaire (20% [18 - 22]).

#### 3.6.2 Surveillance biologique lors de la première prescription

Le dosage des transaminases était réalisé entre 1 et 6 mois après la première dispensation de statine dans 42,7% des cas [Tableau 33]. Dans un tiers des cas 34,5% [33,3% - 35,6%] le dosage était pratiqué uniquement avant la première consommation de statine et dans 23% des cas aucun dosage n'était remboursé.

**Tableau 12** : Population Initiale : Effectifs, répartition moyennes d'âge en 2005 (ans) et [intervalles de confiance à 99%], globalement, selon le sexe et les sous populations

	N	Population Totale	Hommes		Femmes	
		Age moyen en 2008 [IC inf - sup]	% [IC inf - sup]	Age moyen en 2008 [IC inf - sup]	% [IC inf - sup]	Age moyen en 2008 [IC inf - sup]
<b>Total</b>	46 387	64,90 [64,75 - 65,00]	50,35% [49,75% - 50,95%]	63,00 [62,77 - 63,20]	49,65% [49,05% - 50,25%]	66,80 [66,63 - 67,10]
<b>PP0</b>	4 777	47,10 [46,79 - 47,40]	36,17% [34,39% - 37,99%]	42,30 [41,96 - 42,70]	63,83% [62,01% - 65,61%]	49,80 [49,43 - 50,20]
<b>PP1</b>	11 352	61,30 [61,07 - 61,60]	46,19% [44,99% - 47,41%]	59,20 [58,82 - 59,60]	53,81% [52,59% - 55,01%]	63,20 [62,82 - 60,50]
<b>PP2</b>	21 476	69,00 [68,87 - 69,20]	47,88% [47,00% - 48,76%]	66,00 [65,76 - 66,30]	52,12% [51,24% - 53,00%]	71,80 [71,61 - 72,10]
<b>PS</b>	8 782	69,00 [68,71 - 69,40]	69,48% [68,20% - 70,74%]	67,00 [66,59 - 67,30]	30,52% [29,26% - 31,80%]	73,80 [73,18 - 74,40]

**Tableau 13** : Population d'analyse: proportion de patients avec (a) arrêt définitif de traitement par statine, (b) changement thérapeutique de molécules, (c) changement de doses de statine selon les sous-populations

#### (a) arrêt définitif de traitement par statine

Populations	Pas d'arrêt définitif	Arrêt définitif
<b>Total</b>	<b>77,8% [76,8% - 78,8%]</b>	<b>22,2% [21,2% - 23,2%]</b>
PP0	62,9% [59,4% - 66,3%]	37,1% [33,7% - 40,6%]
PP1	71,5% [69,3% - 73,7%]	28,5% [26,3% - 30,7%]
PP2	81,3% [79,9% - 82,7%]	18,7% [17,3% - 20,1%]
PS	87,5% [85,5% - 89,4%]	12,5% [10,6% - 14,5%]

b) changement de molécules ou de dose (chez les patients sans changement de molécules) de statine

	Aucun changement de molécule	Au moins un changement De molécule	Aucun changement de dose	Au moins un changement de dose
<b>Total</b>	<b>79,7% [78,7% - 80,7%]</b>	<b>20,3% [19,3% - 21,3%]</b>	<b>82,0% [81,0% - 83,1%]</b>	<b>18,0% [16,9% - 19,0%]</b>
PP0	81,6% [78,7% - 84,3%]	18,4% [15,7% - 21,3%]	83,5% [80,4% - 86,3%]	16,5% [13,7% - 19,6%]
PP1	80,6% [78,6% - 82,5%]	19,4% [17,5% - 21,4%]	84,9% [82,8% - 86,8%]	15,1% [13,2% - 17,2%]
PP2	80,7% [79,2% - 82,1%]	19,3% [17,9% - 20,8%]	83,1% [81,6% - 84,6%]	16,9% [15,4% - 18,4%]
PS	74,6% [72,0% - 77,1%]	25,4% [22,9% - 28,0%]	73,6% [70,5% - 76,5%]	26,4% [23,5% - 29,5%]

**Tableau 14 :** Population d'analyse: proportion de patients et intervalle de confiance à 99% selon la délivrance d'autres hypolipémiants que des statines

	Effectifs	Pas de délivrance d'un autre hypolipémiant ou une délivrance pendant moins de trois mois	Au moins 3 mois consécutifs de délivrance d'un autre hypolipémiant	
			Début de délivrance concomitante <sup>(1)</sup> ou postérieure à celle de la statine	Début de délivrance antérieur à la 1 <sup>o</sup> délivrance de la statine
<b>Total</b>	<b>11 123(100)</b>	<b>73,1% [72,0% - 74,2%]</b>	<b>8,2% [7,6% - 8,9%]</b>	<b>18,7% [17,7% - 19,6%]</b>
PP0	1 318	80,4% [77,5% - 83,2%]	9,4% [7,4% - 11,7%]	10,2% [8,1% - 12,5%]
PP1	2 730	76,8% [74,7% - 78,9%]	8,9% [7,5% - 10,4%]	14,3% [12,6% - 16,1%]
PP2	5 105	69,2% [67,5% - 70,8%]	7,6% [6,6% - 8,6%]	23,3% [21,7% - 24,8%]
PS	1 970	73,1% [70,5% - 75,7%]	8,3% [6,8% - 10,1%]	18,5% [16,3% - 20,9%]

(1) Il était considéré qu'un autre hypolipémiant ayant une date de délivrance de moins de trois mois avant la date d'achat de la statine avait un début concomitant à celui de la statine.

**Tableau 15.** Population d'analyse: Types de molécules de statines achetées selon les sous-populations par ordre de fréquence dans chaque sous-population

PP0	N	% [IC99% inf -sup]	PP1	N	% [IC99% inf -sup]	PP2	N	% [IC99% inf -sup]
ROSU	421	32% [29% - 35%]	ROSUVA	830	30% [28% - 33%]	ATORVA	1732	34% [32% - 36%]
ATORVA	330	25% [22% - 28%]	ATORVA	752	28% [25% - 30%]	ROSUVA	1227	24% [23% - 26%]
SIMVA	260	20% [17% - 23%]	SIMVA	517	19% [17% - 21%]	SIMVA	982	19% [18% - 21%]
PRAVA	237	18% [15% - 21%]	PRAVA	501	18% [16% - 20%]	PRAVA	945	19% [17% - 20%]
FLUVA	68	5% [4% - 7%]	FLUVA	129	5% [4% - 6%]	FLUVA	215	4% [4% - 5%]

PS	N	% [IC99% inf -sup]
ATORV(1)	867	<b>44% [41% - 47%]</b>
PRAVA	376	19% [17% - 22%]
ROSUVA (1)	353	18% [16% - 20%]
SIMVA	311	16% [14% - 18%]
FLUVA	59	3% [2% - 4%]

1) Pas d'indication validée en prévention secondaire dans l'AMM

**Tableau 16.** Population d'analyse: Répartition des patients selon les doses de chaque molécule de statines a) globalement et b) dans chaque sous population

	Total	
	N	% /11112 [IC 99%]
<b>Atorvastatine 10</b>	<b>2351</b>	<b>21,2% [20,2% - 22,2%]</b>
Atorvastatine 20	538	4,8% [4,3% - 5,4%]
Atorvastatine 40	478	4,3% [3,8% - 4,8%]
Atorvastatine 80	226	2,0% [1,7% - 2,4%]
Atorvastatine 10 et amlopidine 5	63	0,6% [0,4% - 0,7%]
Atorvastatine 10 et amlopidine 10	25	0,2% [0,1% - 0,4%]
<b>Total Atorvastatine</b>	<b>3681</b>	<b>33,1% [32,0% - 34,3%]</b>
Fluvastatine 20	162	1,5% [1,2% - 1,8%]
Fluvastatine 40	164	1,5% [1,2% - 1,8%]
Fluvastatine 80	145	1,3% [1,1% - 1,6%]
<b>Total Fluvastatine</b>	<b>471</b>	<b>4,2% [3,8% - 4,8%]</b>
Pravastatine 10	103	0,9% [0,7% - 1,2%]
<b>Pravastatine 20</b>	<b>1475</b>	<b>13,3% [12,5% - 14,1%]</b>
Pravastatine 40	334	3,0% [2,6% - 3,4%]
Pravastatine 40 et Aspirine	147	1,3% [1,1% - 1,6%]
<b>Total Pravastatine</b>	<b>2059</b>	<b>18,5% [17,6% - 19,5%]</b>
<b>Rosuvastatine 5</b>	<b>2415</b>	<b>21,7% [20,7% - 22,7%]</b>
Rosuvastatine 10	388	3,5% [3,1% - 4,0%]
Rosuvastatine 20	28	0,3% [0,2% - 0,4%]
<b>Total Rosuvastatine</b>	<b>2831</b>	<b>25,5% [24,4% - 26,6%]</b>
Simvastatine 10	111	1,0% [0,8% - 1,3%]
<b>Simvastatine 20</b>	<b>1602</b>	<b>14,4% [13,6% - 15,3%]</b>
Simvastatine 40	205	1,8% [1,5% - 2,2%]
Simvastatine 10+Ezétimibe	152	1,4% [1,1% - 1,7%]
<b>Total Simvastatine</b>	<b>2070</b>	<b>18,6% [17,7% - 19,6%]</b>
Total colonne	<b>11112 <sup>(1)</sup></b>	

<sup>(1)</sup> 11 patients avaient deux molécules différentes de statines à la même date d'achat et n'ont pas été prise en compte dans l'analyse.

**b) dans chaque sous-populations**

	PP0	PP1	PP2	PS
<b>Total</b>	<b>2 988 (100%)</b>	<b>4 399 (100%)</b>	<b>1 759 (100%)</b>	<b>1 966 (100%)</b>
<b>A 10</b>	<b>19,8% [18,0% - 21,8%]</b>	<b>22,3% [20,7% - 24,0%]</b>	<b>30,2% [27,5% - 33,1%]</b>	<b>16,9% [14,8% - 19,2%]</b>
A 20	3,7% [2,9% - 4,7%]	4,9% [4,1% - 5,8%]	5,3% [4,0% - 6,8%]	6,0% [4,7% - 7,5%]
A 40	1,4% [0,9% - 2,1%]	2,7% [2,1% - 3,4%]	3,0% [2,1% - 4,2%]	13,3% [11,4% - 15,4%]
A 80	0,2% [0,1% - 0,5%]	1,1% [0,7% - 1,6%]	1,0% [0,5% - 1,7%]	7,9% [6,4% - 9,6%]
F 20	2,1% [1,5% - 2,9%]	1,6% [1,1% - 2,1%]	0,9% [0,4% - 1,6%]	0,8% [0,4% - 1,4%]
F 40	1,5% [1,0% - 2,2%]	1,8% [1,3% - 2,3%]	1,1% [0,5% - 1,9%]	1,1% [0,6% - 1,9%]
F 80	1,2% [0,7% - 1,8%]	1,6% [1,1% - 2,1%]	1,0% [0,5% - 1,8%]	1,1% [0,6% - 1,9%]
P 10	1,3% [0,8% - 1,9%]	1,2% [0,8% - 1,6%]	0,3% [0,1% - 0,9%]	0,4% [0,1% - 0,9%]
<b>P 20</b>	<b>15,8% [14,1% - 17,6%]</b>	<b>13,5% [12,2% - 14,9%]</b>	<b>12,5% [10,5% - 14,6%]</b>	<b>9,7% [8,0% - 11,5%]</b>
P 40	1,8% [1,2% - 2,5%]	3,7% [3,0% - 4,5%]	5,1% [3,8% - 6,6%]	9,1% [7,5% - 10,8%]
<b>R 5</b>	<b>27,1% [25,1% - 29,3%]</b>	<b>23,0% [21,3% - 24,6%]</b>	<b>18,3% [16,0% - 20,8%]</b>	<b>13,8% [11,9% - 16,0%]</b>
R 10	4,5% [3,5% - 5,5%]	2,9% [2,3% - 3,6%]	3,2% [2,3% - 4,5%]	3,7% [2,7% - 4,9%]
R 20	0,1% [0,0% - 0,4%]	0,3% [0,1% - 0,5%]	0,2% [0,0% - 0,7%]	0,5% [0,2% - 1,0%]
S 10	2,8% [2,1% - 3,6%]	2,6% [2,0% - 3,3%]	2,5% [1,6% - 3,6%]	1,1% [0,6% - 1,8%]
<b>S 20</b>	<b>15,9% [14,2% - 17,7%]</b>	<b>15,7% [14,3% - 17,2%]</b>	<b>13,4% [11,4% - 15,6%]</b>	<b>10,2% [8,5% - 12,1%]</b>
S 40	0,7% [0,4% - 1,2%]	1,3% [0,9% - 1,8%]	2,0% [1,2% - 3,0%]	4,6% [3,4% - 5,9%]

**Tableau 17** : Population d'analyse avec diagnostic connu : répartition et [intervalles de confiance à 99%] du type de statine délivré selon le diagnostic dans la sous-population des patients en prévention secondaire

	N	ATORVA	PRAVA	SIMVA	ROSUVA	FLUVASTATINE
AIT/AVC	243	44,4% [36,2% - 52,9%]	19,3% [13,3% - 26,7%]	18,5% [12,6% - 25,7%]	16,5% [10,8% - 23,4%]	1,2% [0,1% - 4,4%]
IDM	314	60,8% [53,4% - 67,9%]	15,0% [10,2% - 20,8%]	11,8% [ 7,5% - 17,2%]	10,5% [6,5% - 15,7%]	1,9% [0,5% - 4,9%]
ANGOR	170	45,3% [35,4% - 55,4%]	15,3% [ 8,9% - 23,7%]	18,2% [11,3% - 27,0%]	18,8% [11,8% - 27,7%]	2,4% [0,4% - 7,2%]
AUTRES	668	42,8% [37,9% - 47,9%]	19,5% [15,7% - 23,7%]	14,8% [11,5% - 18,7%]	19,5% [15,7% - 23,7%]	3,4% [1,9% - 5,7%]
AOMI	377	34,5% [28,3% - 41,1%]	20,2% [15,1% - 26,0%]	18,6% [13,7% - 24,2%]	22,5% [17,2% - 28,6%]	4,2% [2,0% - 7,7%]

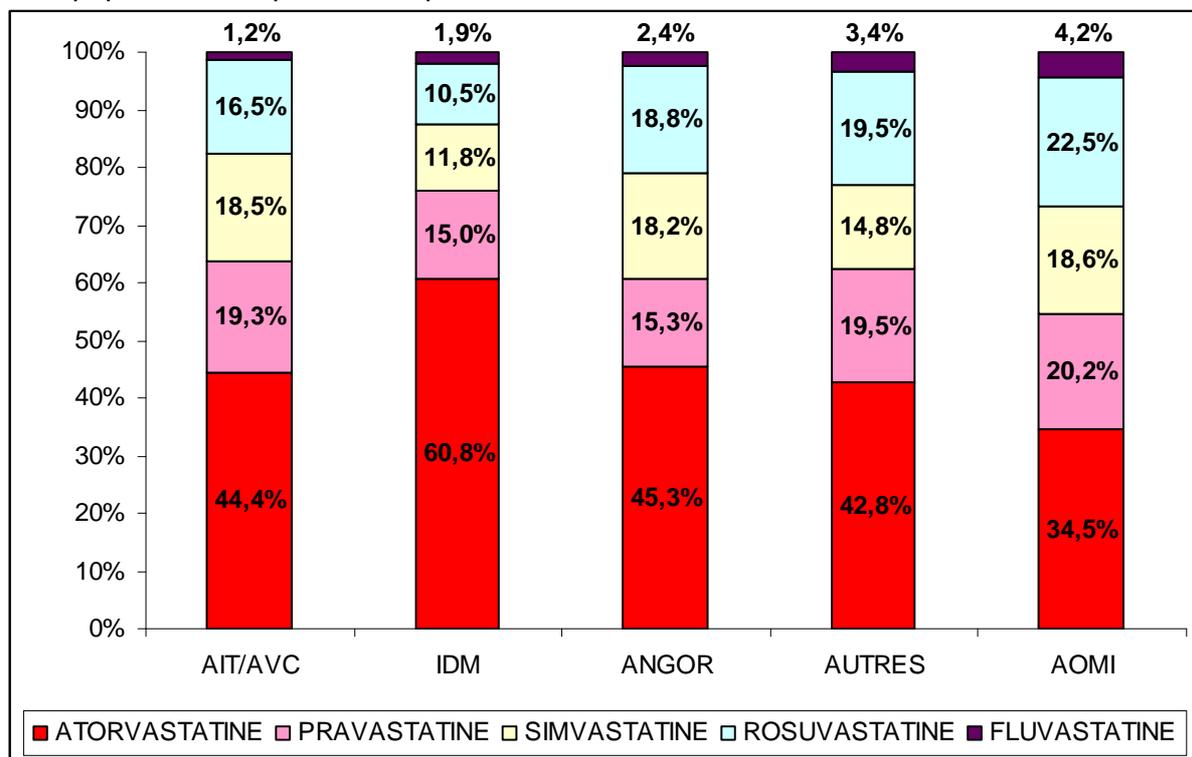
**Tableau 18 :** Population d'analyse: Délai de réalisation du 1<sup>er</sup> bilan lipidique avant la première délivrance de statine

		Pas de bilan lipidique remboursé plus d'un an avant le 1 <sup>er</sup> achat de statine	Le 1 <sup>er</sup> bilan lipidique est remboursé 1 mois avant le 1 <sup>er</sup> achat de statine	Le 1 <sup>er</sup> bilan lipidique est remboursé 3 mois avant le 1 <sup>er</sup> achat de statine	Le 1 <sup>er</sup> bilan lipidique est remboursé 6 mois avant le 1 <sup>er</sup> achat de statine	Le 1 <sup>er</sup> bilan lipidique est remboursé 12 mois avant le 1 <sup>er</sup> achat de statine	Le 1 <sup>er</sup> bilan lipidique est remboursé 13 mois avant le 1 <sup>er</sup> achat de statine
Total	11 123(100)	9,6% [8,9% - 10,3%]	53,4% [52,2% - 54,7%]	16,1% [15,2% - 17,0%]	8,1% [7,5% - 8,8%]	7,5% [6,9% - 8,2%]	5,2% [4,7% - 5,8%]
PP0	2 991(100)	6,5% [5,3% - 7,7%]	65,4% [63,1% - 67,7%]	15,2% [13,6% - 17,0%]	5,6% [4,6% - 6,8%]	3,9% [3,1% - 5,0%]	3,3% [2,5% - 4,2%]
PP1	4 403(100)	8,0% [7,0% - 9,1%]	56,3% [54,3% - 58,2%]	16,8% [15,4% - 18,3%]	8,1% [7,1% - 9,2%]	6,7% [5,7% - 7,7%]	4,2% [3,4% - 5,0%]
PP2	1 759(100)	7,6% [6,0% - 9,3%]	48,7% [45,6% - 51,8%]	17,1% [14,9% - 19,5%]	10,3% [8,5% - 12,3%]	11,0% [9,1% - 13,0%]	5,4% [4,1% - 6,9%]
PS	1 970(100)	19,8% [17,6% - 22,3%]	33,1% [30,4% - 35,9%]	15,0% [13,0% - 17,2%]	10,0% [8,3% - 11,9%]	11,7% [9,9% - 13,7%]	10,3% [8,6% - 12,1%]

**Tableau 19 :** Population d'analyse: Délai de réalisation du 1<sup>er</sup> bilan hépatique (ASAT et/ou ALAT) après la première délivrance de statine

		Aucun dosage de transaminase retrouvé sur toute la période d'observation	1 <sup>er</sup> dosage de Transaminases fait uniquement avant le 1 <sup>er</sup> achat de statine	1 <sup>er</sup> dosage de Transaminases fait faites entre 1 et 3 mois après le 1 <sup>er</sup> achat de statine	1 <sup>er</sup> dosage de Transaminases fait faites entre 4 et 6 mois après le 1 <sup>er</sup> achat de statine
Total	11 123(100)	22,9% [21,9% - 23,9%]	34,5% [33,3% - 35,6%]	26,3% [25,2% - 27,4%]	16,4% [15,5% - 17,3%]
PP0	2 991(100)	22,9% [20,9% - 24,9%]	35,3% [33,1% - 37,6%]	24,5% [22,5% - 26,6%]	17,4% [15,6% - 19,2%]
PP1	4 403(100)	22,8% [21,2% - 24,5%]	36,4% [34,5% - 38,3%]	24,0% [22,3% - 25,7%]	16,9% [15,4% - 18,4%]
PP2	1 759(100)	23,0% [20,4% - 25,7%]	32,9% [30,0% - 35,8%]	28,8% [26,1% - 31,7%]	15,3% [13,2% - 17,7%]
PS	1 970(100)	23,0% [20,6% - 25,5%]	30,5% [27,8% - 33,2%]	31,8% [29,1% - 34,6%]	14,7% [12,7% - 16,9%]

**Figure 8.** Population d'analyse : répartition du type de statine délivré selon le diagnostic dans la sous-population des patients en prévention secondaire



AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

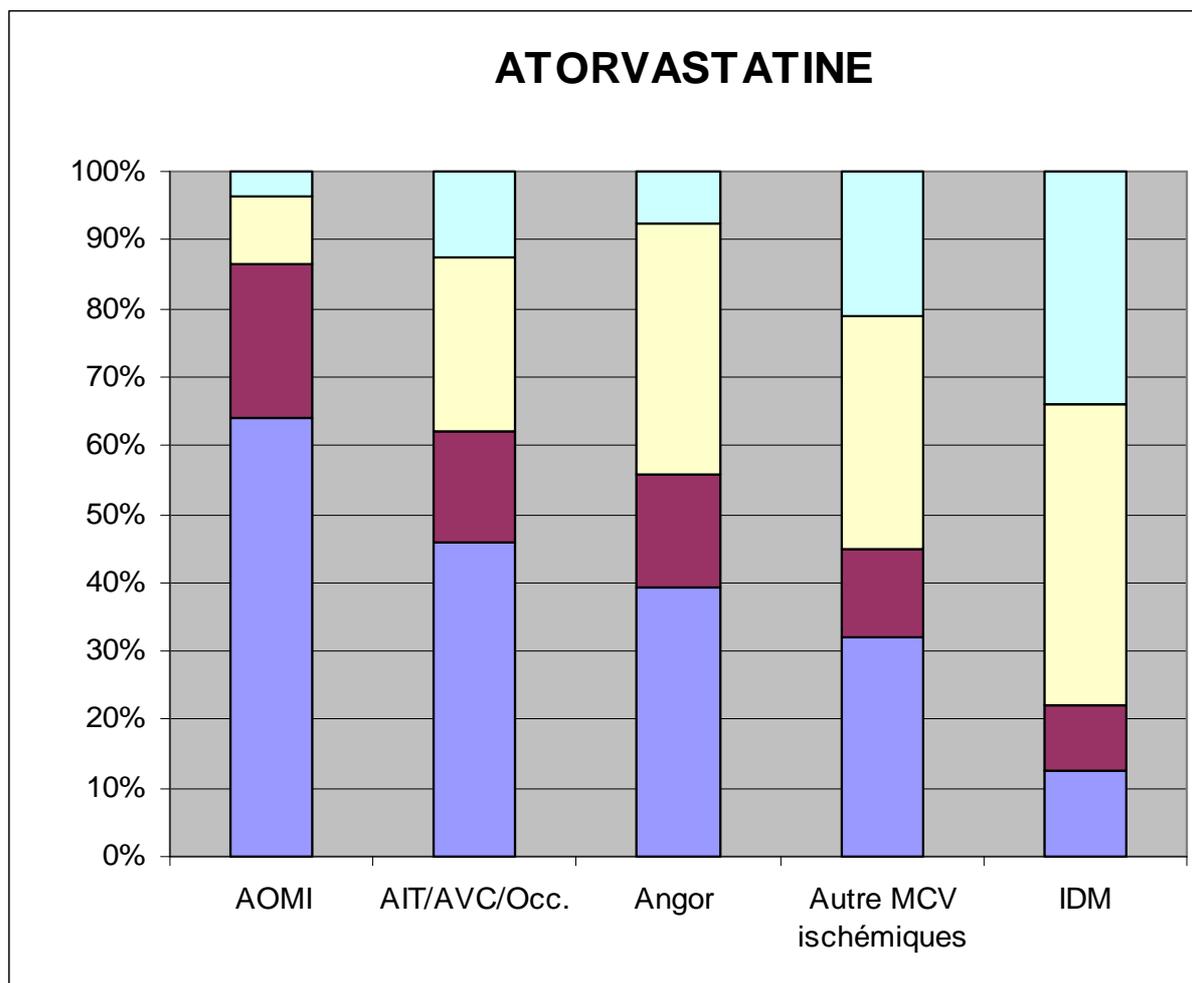
AIT/AVC : accident vasculaire ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral ou Occlusion ou sténose des artères cérébrales ou précérébrales

IDM : Infarctus du myocarde

ANGOR : angor ou pontage aorto-coronaire

AUTRES: autres maladies cardiovasculaires

**Figure 9.** Population d'analyse en prévention secondaire avec diagnostic connu : focus sur l'atorvastatine



## Annexe 13. Réductions de LDL-c (en %) attendues en fonction de la valeur initiale de LDL-c

Tableau 20 : Réductions de LDL-c (en %) attendues en fonction de la valeur initiale de LDL-c

Valeur cible (g/l) Valeur initiale g/l	2,2	1,9	1,6	1,3	1
2,2	*	-14%	-27%	-41%	-55%
2,1	*	-10%	-24%	-38%	-52%
2	*	-5%	-20%	-35%	-50%
1,9	*	*	-16%	-32%	-47%
1,8	*	*	-11%	-28%	-44%
1,7	*	*	-6%	-24%	-41%
1,6	*	*	*	-19%	-38%
1,5	*	*	*	-13%	-33%
1,4	*	*	*	-7%	-29%
1,3	*	*	*	*	-23%
1,2	*	*	*	*	-17%
1,1	*	*	*	*	-9%

# Annexe 14. Méta-analyse des statines : mortalité et événements cardiovasculaires

## 1 Introduction

### 1.1 Explorer l'efficacité des statines en termes de santé publique

Afin d'explorer l'efficacité du traitement par statine en termes de santé publique, la démarche a consisté à :

- 1) Réunir toutes les données publiées sur l'efficacité absolue des statines dans la situation de prévention cardio-vasculaire.
- 2) Estimer cette efficacité sur l'incidence du décès toutes causes (critère primaire) et celle des événements cardio-vasculaires, pour les statines en général et chaque combinaison de substance par dose.
- 3) Explorer la relation dose-effet des statines sur la mortalité.
- 4) Explorer l'effet classe.

### 1.2 Le choix du critère mortalité toute cause (MT) comme critère d'impact de santé publique

La mortalité toutes causes présente comme critère d'efficacité des interventions de prévention des maladies

cardio-vasculaires les avantages suivants :

- Elle constitue l'objectif thérapeutique prioritaire (quoique non absolu) en décision médicale individuelle et en santé publique.
- Il s'agit d'un critère intégratif, résumant les effets attendus se traduisant par un allongement de la survie et les effets néfastes mortels. Dans le cas des statines, de par leur pharmacologie et de la physiopathologie des accidents liés à l'athérosclérose et au risque cardio-vasculaire, les effets attendus sont une réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires. Des effets néfastes graves pouvant conduire au décès ont été évoqués avec ces substances : myolyses et cancers.
- Son diagnostic est à peu près dépourvu de biais ou d'incertitude, ce qui n'est le cas pour les critères de morbidité ou les causes spécifiques de décès, dont les définitions dans le domaine cardiovasculaire varient dans le temps et dans l'espace et dont les processus de validation dans les essais ne sont ni standardisés ni exempts de cause de biais.
- Elle est presque constamment renseignée dans les comptes-rendus d'essais cliniques même à critère primaire biologique. Alors que les autres critères jugés plus spécifiques ne sont documentés au mieux que dans 50% des essais.

### 1.3 Pourquoi une nouvelle méta-analyse ?

A la fin de ce document, les méta-analyses publiées des essais de statine sont passées en revue. Aucune n'a pris en compte comme critère primaire la mortalité totale et l'ensemble des essais publiés. Plusieurs se sont intéressées à ce critère mais soit sur une sélection des "grands" essais, soit sur un sous-ensemble de la population cible, comme la dernière publiée, alors même que le présent travail était terminé, qui visait la prévention primaire (18). De plus, de nouveaux essais comme JUPITER n'avaient pu être pris en compte. Ainsi, les résultats des méta-analyses publiées, de par les limitations du champ exploré, ne fournissent pas une vue exhaustive des données actuelles de la science pour explorer en limitant au mieux les risques de biais la relation dose-effet sur le critère primaire choisi et la question de l'effet classe. Enfin, la présente méta-analyse était un passage obligé vers l'estimation du modèle d'effet qui a permis d'avancer sur la définition de la population cible et le calcul du nombre d'événements évités pour une certaine allocation de ressources. De plus, l'estimation du modèle d'effet était une étape obligée vers l'utilisation des résultats de la méta-analyse pour explorer l'effet classe et les comparaisons des statines entre elles.

## 2 Méthodologie

### 2.1 Protocole

Le protocole complet est annexé au rapport. Les points marquants sont résumés ci-dessous.

#### ➤ Principaux points méthodologiques

Il s'agit d'une méta-analyse sur données résumées, extraites des publications. Les critères de sélection furent :

- L'essai est randomisé (il suffit que le mot apparaisse dans la publication).
- Il est publié.
- Le groupe contrôle a reçu un placebo ou rien car nous sommes intéressés par l'efficacité absolue.
- La statine est utilisée seule, sans autre hypolipémiant, sauf si, comme le régime cet autre hypolipémiant est prescrit dans les deux groupes.
- La durée est supérieure à 4 semaines : hypothèse sur le délai d'action et probabilité faible d'observer des événements cliniques quelle que soit la situation lorsque le nombre d'inclus est modeste pour des durées inférieures à 28 jours
- Le décès est documenté dans l'article.

Les publications ont été sélectionnées grâce à un processus à trois étapes : sur le titre et les caractéristiques enregistrées dans PubMed et les listes bibliographiques de méta-analyses publiées ou de recommandations, à partir d'une recherche large réalisée par le service documentation de la HAS (critères : statine, essai clinique), puis sur les résumés des articles sélectionnés à l'étape précédente, et enfin sur les articles complets. Enfin la banque de données [www.trialresultscenter.org](http://www.trialresultscenter.org) a été largement sollicitée dès le début du processus.

Seuls les essais randomisés ont été inclus, quel que soit le critère primaire. Les données extraites ont été collectées dans un fichier Excel (un extrait de la description des essais est présenté dans le tableau AI – voir en annexe)

L'analyse globale a été conduite avec le risque relatif et le bénéfice absolu. Cet indice a été ensuite écarté car l'hétérogénéité était marquée alors que le p-hétérogénéité n'était pas significatif avec le risque relatif (voir le § sur le choix de l'indice). Constat corroboré par l'exploration du modèle d'effet. Le modèle à effet fixe a été privilégié en première ligne pour sensibiliser la recherche d'hétérogénéité.

Lorsqu'une hétérogénéité persistait après élimination de ses causes apparentes, le risque relatif "final" a été estimé avec un modèle à effet aléatoire. L'hétérogénéité a été considérée statistiquement significative lorsque le p-hétérogénéité était inférieur ou égal à 0,10. La recherche de la cause de l'hétérogénéité s'est déroulée pas à pas à partir de l'évaluation visuelle du graphique correspondant : l'essai ou le sous-groupe cause possible était éliminé et une nouvelle méta-analyse réalisée et ce jusqu'à disparition de la significativité du test d'hétérogénéité.

Les résultats finaux (utilisés dans les calculs de nombre d'événements évités) ont été obtenus en supposant un effet aléatoire. Ils sont donc plus justes (mais l'hétérogénéité a disparu dans tous les cas dans cette analyse de l'efficacité des statines sur la mortalité toute cause).

#### ➤ Quelles statines ?

La cérivastatine a été exclue car :

- Elle n'a été l'objet d'aucun essai publié visant les critères cliniques.
- La posologie à laquelle elle a été proposée à l'usage était surévaluée en termes de toxicité.

Les autres statines parvenues au marché ont été prises en compte. La lovastatine n'a pas été mise sur le marché en France mais l'a été dans d'autres pays.

#### ➤ Expression des résultats

Les résultats en termes de risque relatif (RR) seront donnés avec deux ou trois décimales selon la précision requise. Ils seront accompagnés de leur intervalle de confiance à 95% (CI95%) autant que nécessaire. Seuls les résultats informatifs et significatifs sont présentés ci-dessous. Les graphiques où figureraient tous les essais sont physiquement impossibles en raison du trop grand nombre d'essais.

## 3 Résultats

### 3.1 Les essais retenus

La méta-analyse a porté sur 91 essais randomisés comparant un traitement par statine à un placebo ou rien (tableau AI, annexe). Ces 91 essais représentent 588334 année-hommes, 170257 patients (1871 en moyenne par essai) et 12757 décès. Ils ont duré en moyenne 3,5 ans, observation et traitement (minimum : 0,08 an ; maximum : 6,1 ans). La répartition par situation pathologique est résumée tableau I. La dernière colonne du tableau indique le nombre d'événements décès rapportés par statine. En mesurant l'information disponible par le nombre de patients et/ou nombre de décès dans les essais, les trois statines dont l'efficacité est la mieux documentée sont la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine.

Tableau 21 : effectifs par situation pathologique

Statine	PP	PS	IDM	diabète	AOMI	autre	total	
								patients
atorvastatine	39	16977	3237	5251	354	200	26058	1407
fluvastatine	2218	3305	540	0	0	2102	8165	414
lovastatine	16197	1365	0	0	0	0	17562	220
pravastatine	34628	19790	4360	86	0	0	58864	4071
rosuvastatine	18786	9642	0	0	0	0	28428	3234
simvastatine	20901	5611	4496	17	155	0	31180	3413
total patients	92769	56690	12633	5354	509	2302	170257	12759

Le tableau 22 indique le nombre et pourcentage de publications originales des essais retenus ayant fourni les renseignements souhaités. Concernant les événements spécifiques les informations sont de qualité très variables, même pour les "grands" essais : définitions et modes d'attribution ne sont pas standard et il n'est pas possible de palier cette hétérogénéité.

Tableau 22 : renseignements disponibles dans les publications originales concernant les événements d'intérêt

Nombre d'essais	MT	ECV	AVC	COR	AVC+COR -ECV	ECV+AVC+COR
91	91	28	28	42	11	14
%	100.0%	30.8%	30.8%	46.2%	12.1%	15.4%

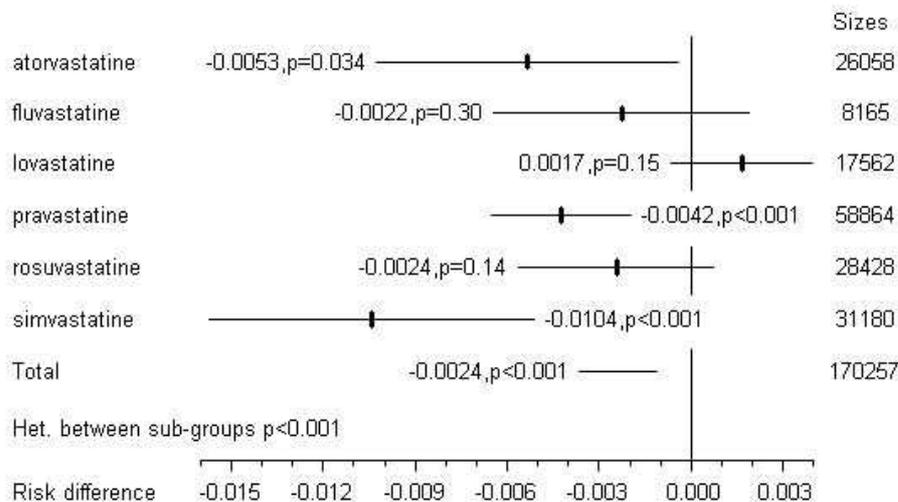
Légende : MT : décès toute cause ; ECV : événements cardiovasculaires ; AVC : accidents vasculaires cérébraux ; COR : événements coronari

Tableau 23 : renseignements et taille des essais

Nombre d'essai avec un effectif supérieur à 1000	ECV	AVC	COR	Total
26	5	16	20	
%	5,50%	17,60%	22,00%	29%
Effectif supérieur à 100				
67	19	22	33	
%	28%	33%	49%	74%

### 3.2 Choix de l'indice

Figure 10 : méta-analyse des 91 essais regroupés par statine avec la différence de risque (bénéfice absolu)



L'hétérogénéité est très significative avec le bénéfice absolu ( $p = 0,032$ ) pour l'ensemble des essais, non regroupés. Elle ne l'est plus avec le risque relatif (RR) :  $p = 0,77$  ou avec le bénéfice absolu et un modèle aléatoire ( $p = 0,69$ ). Cette différence se manifeste aussi lorsque les essais sont regroupés par statine : l'hétérogénéité est très significative avec le bénéfice absolu (figure 1). Elle ne l'est plus lorsque les essais avec la lovastatine (non commercialisée en France) sont exclus mais reste marquée : p-hétérogénéité = 0,11. Avec le risque relatif, la méta-analyse de tous les essais regroupés par produit conduit à une hétérogénéité limitée (p-hétérogénéité = 0,099) qui ne disparaît pas lorsque la lovastatine est exclue (p-hétérogénéité = 0,087) mais disparaît lorsque la rosuvastatine (RR non significatif) et la lovastatine (RR non significatif) sont toutes deux exclues (p-hétérogénéité = 0,85) ou encore lorsque l'essai GISSI-HF est exclu (population étudiée particulière : insuffisance cardiaque) : p-hétérogénéité = 0,58 (voir plus loin les § "résultats globaux", "résultats par statines" et "les situations pathologiques") alors que dans ce dernier cas de figure le p-hétérogénéité avec le bénéfice absolu reste inférieur à 0,001. Par ailleurs, le modèle d'effet est linéaire multiplicatif (voir le paragraphe correspondant dans le document principal), autre justification du choix du risque relatif pour exprimer les résultats [a].

On en conclura que le risque relatif résume correctement l'information sur l'efficacité des statines. Il n'en serait pas de même si le modèle d'effet ne pouvait être représenté par une droite passant par l'origine.

### 3.3 Informations contextuelles et résultats

#### ➤ Niveau de preuve (NDP)

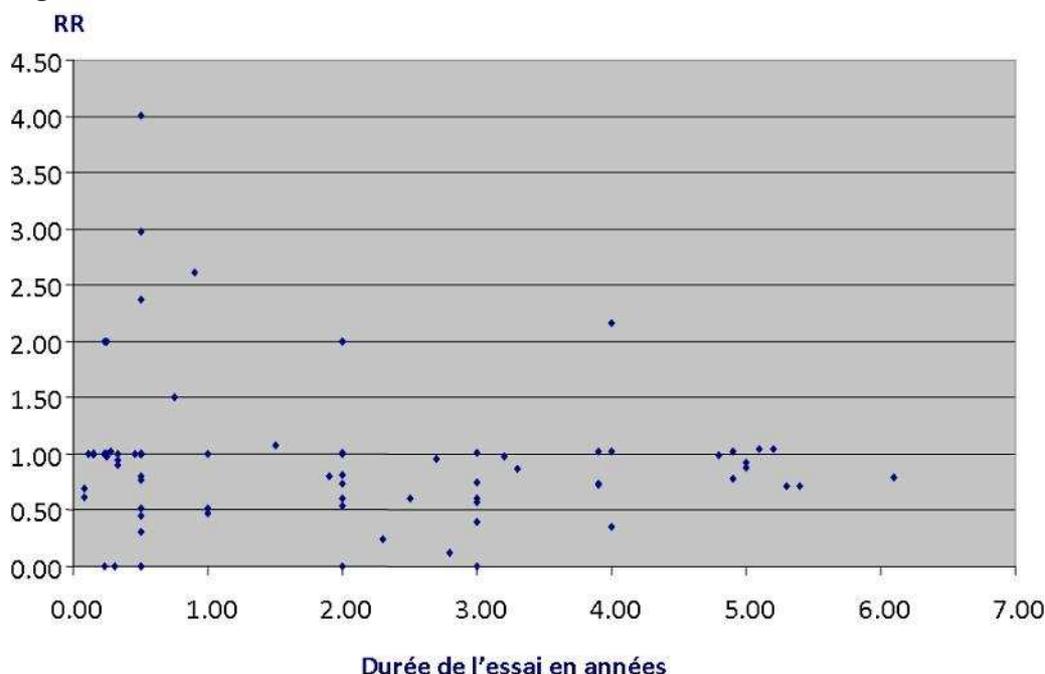
Les figures 2A [b] et 3A montrent que le niveau de preuve influence le résultat sur le critère mortalité toute cause (MT). L'hétérogénéité entre les sous-groupes de niveau de preuve est significative (figure 2A). Elle ne l'est plus si l'on exclut le sous-groupe de NDP = 2 ou les deux sous-groupes de NDP = 1 et 2 (respectivement : p-hétérogénéité = 0,41 et 0,65). Elle le reste si seul le sous-groupe de NDP = 1 est exclu (p-hétérogénéité = 0,037). L'hétérogénéité est significative dans le sous-groupe NDP 4 (figure 3A) :  $p = 0,0099$ . Elle le reste si l'essai GISSI-HF est exclu (p-

hétérogénéité = 0,057), mais n'est plus significative ( $p = 0,13$ ) si en outre 4S est exclu. L'hétérogénéité disparaît avec le modèle à effet aléatoire.

#### ➤ Durée des essais

La durée de l'essai n'a pas d'influence marquée sur la valeur du risque relatif (figures 4, 5A et 6A). La seconde figure (5A) représente le résultat graphique de la méta-analyse sur la MT pour deux groupes d'essais selon que leur durée a été inférieure ou a dépassé un an. Le p-hétérogénéité pour le risque relatif avec un modèle à effet fixe est à 0,18 donc non significatif (NS). La durée ne semble pas influencer d'une manière marquée l'estimateur de l'efficacité. La dernière figure (6A) représente le résultat graphique de la méta-analyse pour les essais de durée supérieure à un an regroupés par statine. Le p-hétérogénéité est égal à 0,15, non significatif, ne permettant pas de distinguer les produits utilisés dans ces essais en ce qui concerne l'efficacité sur la MT.

**Figure 11 : Relation entre l'effet traitement et la durée de l'essai**

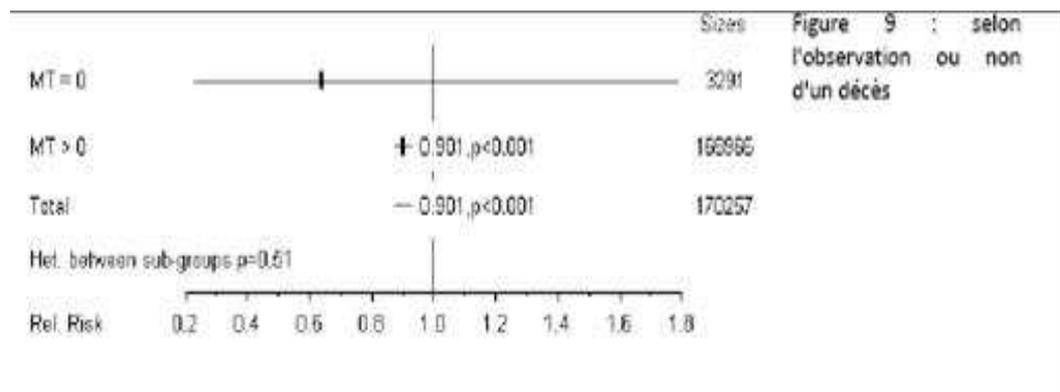


#### ➤ Année de publication

Les figures 7A et 8A montrent les résultats de la méta-analyse concernant le facteur année de publication. Le graphique de la première figure compare trois périodes, jusqu'à 1995, entre 1996 et 2000, 2001 et au-delà. Le test d'hétérogénéité est très significatif en dépit du faible nombre de groupes. Pour les trois périodes le risque relatif est significativement inférieur à 1, témoignant d'une réduction du risque de décès indépendamment de l'année de publication. Cependant les quantités d'effet sont significativement différentes. Nous n'avons pas d'explication certaine à proposer. L'idée que les essais concernent des populations de mieux en mieux traitées et donc chez lesquelles il est de plus en plus difficiles de mettre en évidence une efficacité se heurte à la relative indépendance du risque relatif de tous les autres éléments contextuels à l'exception du NDP. Et c'est peut-être là que se trouve l'explication : les essais les plus anciens sont les moins bien conçus et réalisés. Surtout, les essais à critères biologiques (dont les NDP sont faibles selon notre classification) sont plus nombreux dans les périodes anciennes. Corroborant cette observation, le NDP moyen de la période "jusqu'à 1995" est de 1,82, pour la période "entre 1996 et 2000" il est de 2, et pour la période la plus récente de 2,76.

➤ Observation de décès ou non

L'observation d'au moins un décès est corrélée au niveau de preuve. En outre, le mode de calcul des méta-analyses ajoute artificiellement des points, ce qui pourrait fausser (mais pas forcément biaiser) le résultat global si le poids de ces essais sans décès était important. Il convient donc d'explorer cette situation. La figure 9 montre que l'hétérogénéité n'est pas significative entre les deux sous-groupes "au moins un décès observé" et "pas de décès observé" et que le poids du second groupe est modeste (moins de 2%). Il ne change pas l'estimation globale du risque relatif (0,901).



➤ Conclusion

Parmi les facteurs contextuels ou méthodologiques des essais, deux sont corrélés avec l'estimation du risque relatif commun : le niveau de preuve (l'estimation de l'efficacité est d'autant plus grande que le niveau de preuve est faible) et l'année de publication du rapport de l'essai (l'efficacité mesurée par les essais publiés antérieurement à 1995 est plus grande). Les essais publiés antérieurement à 1995 sont ceux de plus faible niveau de preuve selon notre classification (qui distingue les essais à critères cliniques des essais à critères biologiques classés automatiquement dans les bas NDP). Il est raisonnable de penser que l'année de publication est confondue avec le niveau de preuve. Cette question ne sera pas explorée plus avant, les essais à faible niveau de preuve ne conduisant à une surestimation du bénéfice relatif sur la mortalité que de moins de 1% (RR = 0,908 contre 0,901).

### 3.4 Résultats globaux

#### ➤ Toutes statines

Sous l'hypothèse conservatrice d'un effet aléatoire le risque relatif "moyen" (commun) des 91 essais est de 0,901 (CI95% : 0,87-0,93). Cette estimation est différente de 1 ( $p < 0,001$ ). Les valeurs du RR des 91 essais ne sont pas hétérogènes (modèle à effet fixe, p-hétérogénéité = 0,77, Tau-2 = 0,00000). Cette observation est importante : le test d'hétérogénéité est puissant à cause du grand nombre d'essais. Globalement, il n'est donc pas possible de distinguer les essais selon leur résultat sur le critère mortalité. Les résultats sont exactement les mêmes, à 1/100 près, sous l'hypothèse d'effet fixe. Si l'essai GISSI-HF est exclu, l'estimation du risque relatif commun sous l'hypothèse d'un effet aléatoire devient 0,885 (CI95% : 0,86-0,92) non différente de la première estimation.

Ainsi peut on conclure que les statines réduisent la mortalité toute cause d'un facteur d'environ 10% et que cet effet est peu influencé par la nature et le contexte des essais. Néanmoins, en raison de l'importance et de la diversité des questions que l'on se pose sur les conditions de l'efficacité des statines, l'analyse a procédé plus avant dans le détail.

Auparavant, examinons ce que représente pour un patient selon son risque de décès cette réduction de 10% (et son intervalle de confiance). Dans le tableau 24 la réduction est appliquée à trois patients dont les risques sont faibles si la durée d'observation est longue. En effet les chiffres du tableau sont indépendants de la durée d'observation.

**Tableau 24 : Exemples d'interprétation du risque relatif et du risque absolu**

risque de décès du patient	1,00%	0,50%	0,10%
bénéfice moyen prédit pour ce patient	0,099%	0,050%	0,010%
bénéfice maximum prédit pour ce patient	0,128%	0,064%	0,013%
bénéfice minimum prédit pour ce patient	0,070%	0,035%	0,007%

En pratique, pour évaluer les bénéfices (réduction absolue du risque de décès), il faut ajouter le paramètre durée : un risque de décès de 0,5% et un bénéfice de 0,06% n'ont pas le même poids sur un an ou sur dix ans. Ajoutons que pour plusieurs raisons la justesse des valeurs prédites dans ce tableau diminue avec la durée envisagée (outre que l'estimation de l'efficacité repose sur une base de temps limitée, la prédiction ne tient pas compte de l'évolution de facteurs endogènes comme le risque compétitif et les traitements des accidents non immédiatement létaux et de facteurs exogènes comme l'observance).

#### ➤ Par produit x dose

Là encore les risques relatifs et leurs intervalles de confiance sont obtenus en supposant un effet aléatoire. Le tableau 25 fournit le résumé de ces résultats. Les combinaisons [produit x dose], dont la borne supérieure du risque relatif est inférieure à 1, sont marquées en gras.

**Tableau 25 : relation produit - dose**

statine	mg/j	RR effet aléatoire		
		RR	BI	BS
atorvastatine	10	0,87	0,75	1,01
atorvastatine	20	0,78	0,20	3,11
atorvastatine	40	0,74	0,32	1,72
atorvastatine	80	1,00	0,86	1,18
fluvastatine	40	0,80	0,35	1,82
fluvastatine	80	0,69	0,47	1,00
pravastatine	10	0,72	0,30	1,73
pravastatine	20	0,82	0,61	1,11
<b>pravastatine</b>	<b>40</b>	<b>0,90</b>	<b>0,85</b>	<b>0,97</b>
rosuvastatine	10	0,98	0,92	1,05
<b>rosuvastatine</b>	<b>20</b>	<b>0,80</b>	<b>0,67</b>	<b>0,96</b>
rosuvastatine	40	2,01	0,03	146,99
simvastatine	10	0,56	0,01	24,82
simvastatine	20	0,91	0,16	5,03
<b>simvastatine</b>	<b>40</b>	<b>0,88</b>	<b>0,82</b>	<b>0,94</b>
simvastatine	80	0,90	0,60	1,35

Donc seules trois combinaisons ressortent selon cette approche. Le passage à l'effet aléatoire a fait disparaître la significativité pour atorvastatine 40 mg alors que le risque relatif "moyen" de l'atorvastatine avec un effet fixe est inférieur à 1 (RR = 0,86, p = 0,017). L'inverse est observé pour la rosuvastatine : le risque relatif "moyen" avec l'effet aléatoire n'est pas significativement différent de 1 (p = 0,28). Dans ce dernier cas l'explication vient probablement d'une hétérogénéité entre les essais. Avec l'effet fixe le p-hétérogénéité pour les essais de rosuvastatine est à la limite de la significativité (p = 0,14). Le Tau 2 = 0,00396. Dans le premier cas l'explication est aussi à chercher du côté de l'hétérogénéité entre les effets des différentes doses testées : avec le modèle à effet fixe, le p-hétérogénéité entre les quatre doses d'atorvastatine plus le mode ajustement est à 0,047 et cette hétérogénéité disparaît lorsque la dose 80 mg est exclue (RR = 1,004). Mais la cause première est sans doute la faible robustesse de l'information pour l'atorvastatine 40 mg : 554 patients et 97 décès.

### 3.5 Résultat par statine

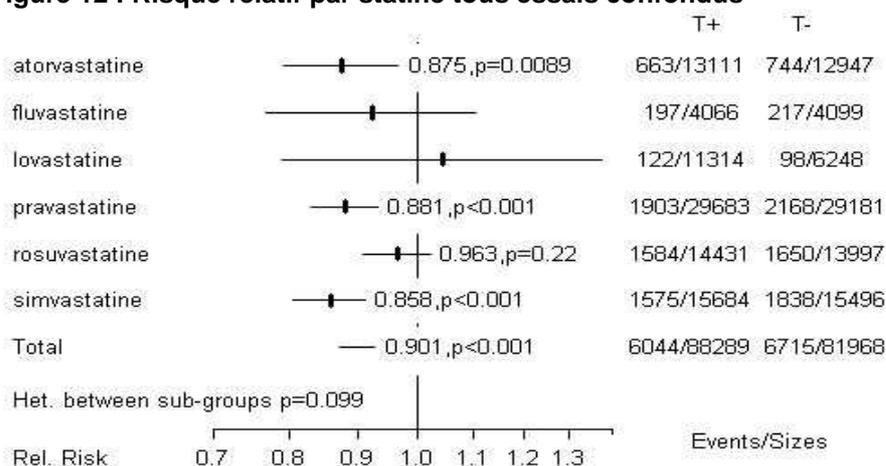
Le tableau 26 ci-dessous résume le contenu informatif par statine des données analysées. L'efficacité de la pravastatine est la mieux documentée, tant en termes de la taille de la population étudiées (nombre de patients inclus : 58864) qu'en termes de nombre d'événements (décès) observés (n=4071). La moins étudiée est la fluvastatine. Quant à la lovastatine, elle n'est pas disponible en France.

**Tableau 26 : Nombre de patients dans les essais cliniques par statine**

	nombres totaux dans les essais cliniques	
	patients	événements
atorvastatine	26058	1407
fluvastatine	8165	414
lovastatine	17562	220
pravastatine	58864	4071
rosuvastatine	28428	3234
simvastatine	31180	3413

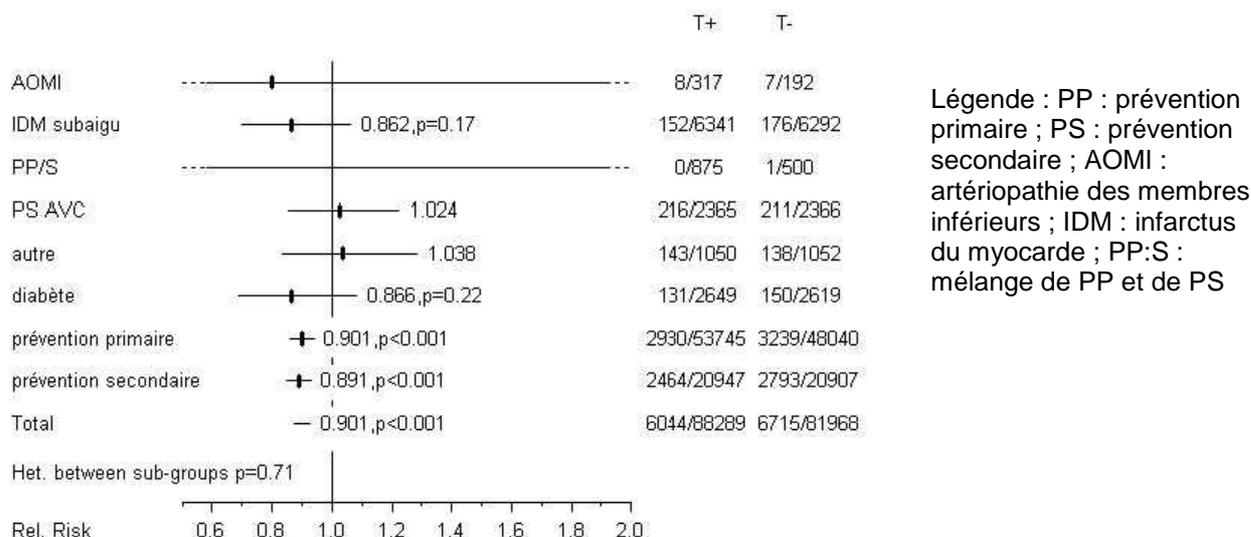
Après regroupement des essais par statine (figures 12), le risque relatif est hétérogène (modèle à effet fixe, p-hétérogénéité = 0,099). Avec un effet aléatoire, l'hétérogénéité qualifiée par le p-hétérogénéité diminue, mais la puissance du test aussi (Figures 12, 11A à 13 A : effet fixe. Figures 14A et 15A : effet aléatoire). Elle persiste si l'on exclut la lovastatine (p-hétérogénéité = 0,085) et disparaît si l'on exclut la rosuvastatine (p-hétérogénéité = 0,86) ou seulement l'essai GISSI-HF (figures 11A à 15A). Elle disparaît également si la méta-analyse de tous les essais est réalisée avec un modèle à effet aléatoire (figure 14A).

**Figure 12 : Risque relatif par statine tous essais confondus**



### 3.6 Les situations pathologiques

Figure 13 : ensemble des 91 essais classés par situation pathologique



Légende : PP : prévention primaire ; PS : prévention secondaire ; AOMI : artériopathie des membres inférieurs ; IDM : infarctus du myocarde ; PP:S : mélange de PP et de PS

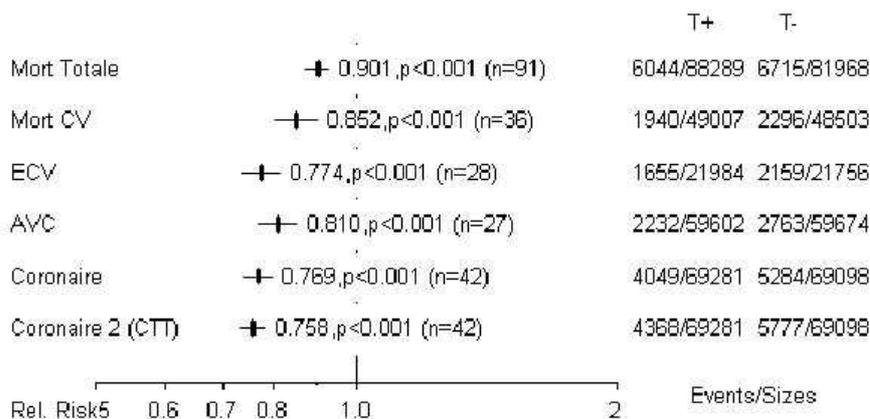
Il n'apparaît pas de différence notable entre les situations pathologiques quant à l'efficacité des statines pour prévenir le décès lorsque cette efficacité est exprimée par le risque relatif (figures 13 et 23A). L'hétérogénéité n'est pas significative. Les risques relatifs pour les préventions primaire et secondaire sont très proches.

L'exclusion des essais comme GISSI-HF dont les patients présentaient des situations pathologiques particulières<sup>c</sup> ne modifie qu'à la marge le risque relatif global : moins de 2% (figure 23A). Bien sûr, il convient de garder en mémoire la difficulté d'attribuer un essai à une situation pathologique donnée. Par exemple des diabétiques ont été inclus dans des essais de prévention primaire.

### 3.7 Événements cardiovasculaires

Les résultats globaux sont illustrés figure 14, 25A et 26A.

Figure 14 : Effet traitement, toutes statines confondues, sur la survenue d'ECV



note : la mortalité cardiovasculaire – mort CV – n'a pas été retenue dans les événements à explorer dans le protocole en raison de l'incertitude sur la qualité des renseignements fournis dans les publications)

<sup>c</sup> GISSI-HF : insuffisants cardiaques ; ALERT : greffés rénaux, Patti-ARMYDA-3 : pontage coronarien

Avec le modèle à effet fixe les hétérogénéités pour chaque critère après regroupement par statine sont significatives : mort CV, p-hétérogénéité = 0,014 ; ECV : p-hétérogénéité = 0,020 ; AVC : p-hétérogénéité = 0,007 ; coronaire : p-hétérogénéité < 0,001. La fiabilité toute relative du recueil et de la documentation est peut-être l'explication des ces hétérogénéités.

Lorsque sont substitués les 812 événements coronariens de la mise à jour du CTT – coronaire 2 (CTT) dans les figures – (concernant 13 essais<sup>d</sup>), le risque relatif commun devient 0,758 (CI95% : 0,731-0,786) avec un p-hétérogénéité < 0,001.

La réalité de l'effet n'est pas modifiée lorsque l'analyse se consacre sur les essais de grande taille ou de haut niveau de preuve (Figures 25A et 26A). Seules les grandeurs des efficacités changent. Certaines méta-analyses ci-dessus conduisent à des hétérogénéités significatives (en gras dans le tableau 27 ci-dessous) avec le modèle à effet fixe. Avec un modèle à effet aléatoire : les hétérogénéités statistiquement significatives disparaissent.

**Tableau 27 : risques relatifs par ECV, toutes statines confondues**

événements	RR	[-	-]	p.ass	p.hét	essais	patients
Mort totale	0.901	0.872	0.930	<0.001	0.766	91	170257
	0.901	0.872	0.930	<0.001	0.766	91	170257
Mort CV	0.852	0.805	0.903	<0.001	0.384	36	97510
	0.841	0.788	0.897	<0.001	0.634	36	97510
ECV	0.774	0.734	0.817	<0.001	0.601	28	43740
	0.774	0.734	0.817	<0.001	0.601	28	43740
AVC	0.810	0.767	0.854	<0.001	<b>0.091</b>	27	119276
	0.842	0.773	0.916	<0.001	0.585	27	119276
Coronaire	0.769	0.739	0.799	<0.001	<b>0.009</b>	42	138379
	0.737	0.692	0.784	<0.001	0.703	42	138379
Coronaire 2 (CTT)	0.758	0.731	0.786	<0.001	<b>0.001</b>	42	138379
	0.728	0.681	0.778	<0.001	0.721	42	138379

### 3.8 Posologies et relation dose-effet

#### ➤ Mortalité toute cause

Les résultats sont illustrés figures 27-31, 32A et 33A.

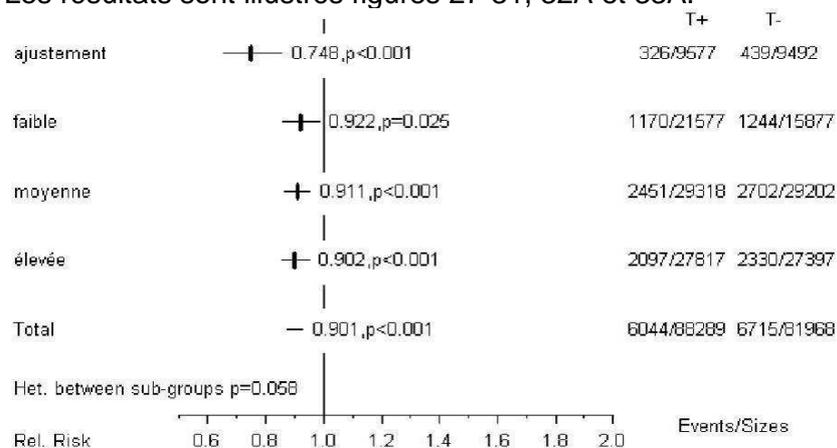


Figure 27 : regroupement selon la posologie

<sup>d</sup> le 14<sup>ème</sup> essais pris en compte dans la méta-analyse sur données individuelles du CTT est l'essai Post-CABG que nous n'avons pas retenu car : 1) il compare deux intensité de traitement hypolipémiant ; 2) dans le groupe « agressi » la cholestyramine peut-être ajoutée à la statine.

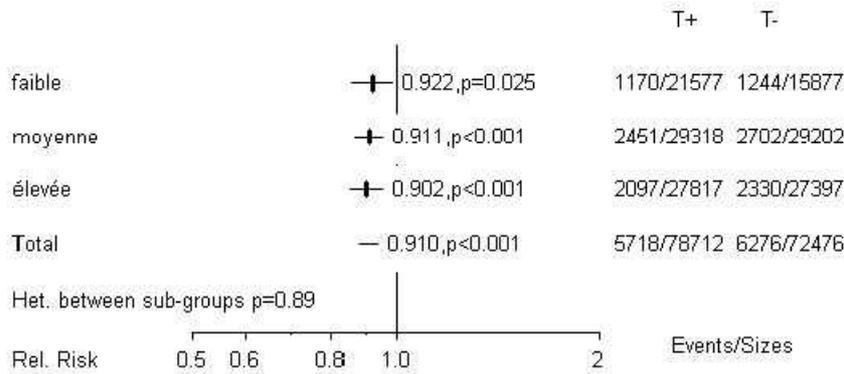


Figure 28 : regroupement selon la posologie sans le sous-groupe "ajustement"

Les équivalences de doses quotidiennes sont fondées sur la grille de Shalev *et al.* (19). L'hétérogénéité (toujours avec un modèle à effet fixe) est significative (figure 27). La significativité disparaît lorsque les essais avec ajustement sont exclus (p-hétérogénéité = 0,89) [figure 28]. Les résultats des essais avec ajustement de posologie se distinguent donc de ceux des essais à doses fixes. Le risque relatif est inférieur (0,75). La différence est notable puisque le risque relatif "moyen" est 0,91 pour les essais sans ajustement.

La signification de l'ajustement dans ces essais est assez large : l'augmentation (ou, moins souvent, la réduction de la dose quotidienne) obéissait à des protocoles assez rigides, avec souvent mais pas toujours la prise en compte de la valeur du marqueur lipidique.

Les figures 29 et 30 présentent les résultats par dose dans deux sous-groupes dans lesquels la comparaison des doses pourrait être plus sensible.

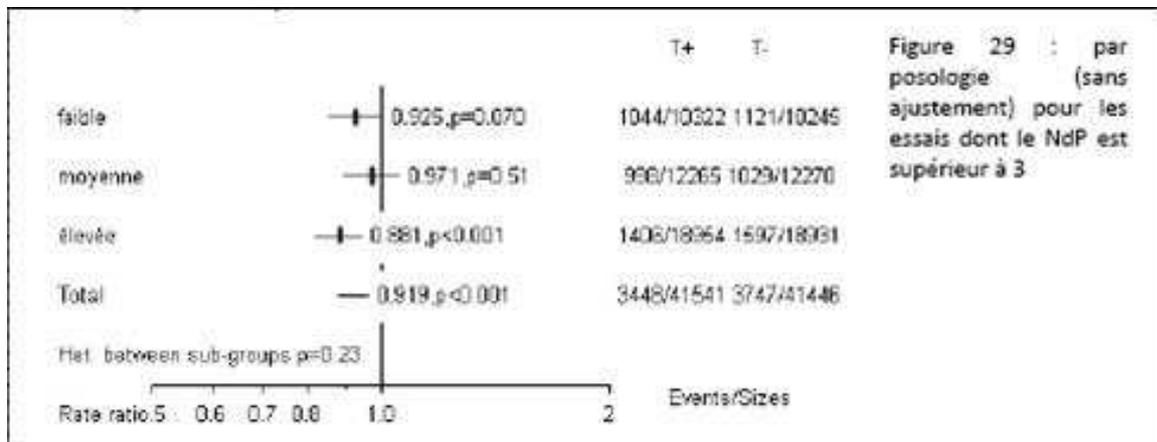


Figure 29 : par posologie (sans ajustement) pour les essais dont le NdP est supérieur à 3

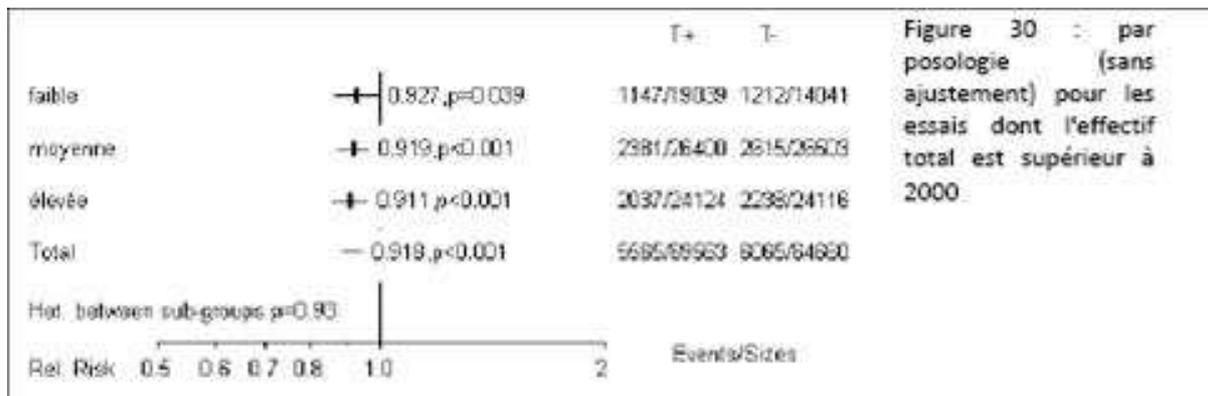
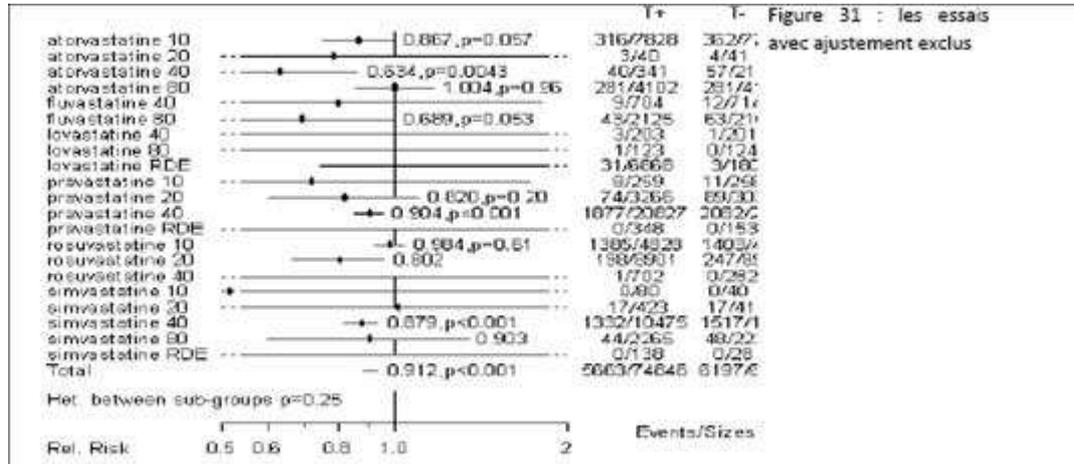


Figure 30 : par posologie (sans ajustement) pour les essais dont l'effectif total est supérieur à 2000

On peut supposer que dans les essais dits avec "ajustement" les doses finales, quel que soit le schéma d'ajustement des doses, sont pour chacun des patients des doses élevées. Les figures 32A et 33A représentent les mêmes analyses mais après regroupement des posologies "élevées" et "ajustement". En référence aux labels des sous-groupes par posologie utilisés jusqu'ici, les labels deviennent : A = "élevées" + "ajustement" ; B = "moyenne" ; C = "faible".

Il ressort de ces diverses analyses que si une tendance se dessine, elle ne peut être démontrée avec les données disponibles et la méthode utilisée.



La figure 31 représente les résultats de la méta-analyse regroupant les essais par combinaison dose x produit en excluant les essais avec ajustement. Le p-hétérogénéité n'est pas significatif (0,25). On ne voit pas se dégager de relation dose effet "globale". La conclusion pourrait être différente si l'on ne considère que les essais de l'atorvastatine à doses inférieures à 80 mg ou ceux de la rosuvastatine ou de la fluvastatine. Mais cette apparente croissance de l'efficacité avec la dose pour ces statines est contredite par la relation apparente inverse avec la pravastatine. Donc, pour les essais à dose fixe, aucune relation dose-effet stable sur la mortalité n'est apparue.

➤ Événements cardiovasculaires

De nombreuses analyses ont été réalisées sur les critères « événements cardiovasculaires » à la recherche d'une relation dose-effet. Nous avons sélectionné ci-dessous (Figure 34, 35A à 42A) des résultats qui traduisent au mieux la figure d'ensemble. Quelle que soit la configuration, aucune relation dose-effet selon la forme attendue (croissance de l'efficacité avec la dose) n'apparaît. Le seul p-hétérogénéité significatif ( $p = 0,045$ ) concerne les événements cardiovasculaires (ECV) et posologie sans le sous-groupe "ajustement" pour les essais d'effectif supérieur à 2000 (avec le modèle à effet aléatoire  $p$ -hétérogénéité = 0,27). Or la relation observée est en cloche, avec une plus grande efficacité apparente pour la posologie moyenne. Pour les événements spécifiques, les figures 35A à 42A ne montrent aucune relation (à l'exclus du cas de la mortalité cardiovasculaire qui sera traitée à part ci-dessous) pour les AVC ou les accidents coronariens.

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

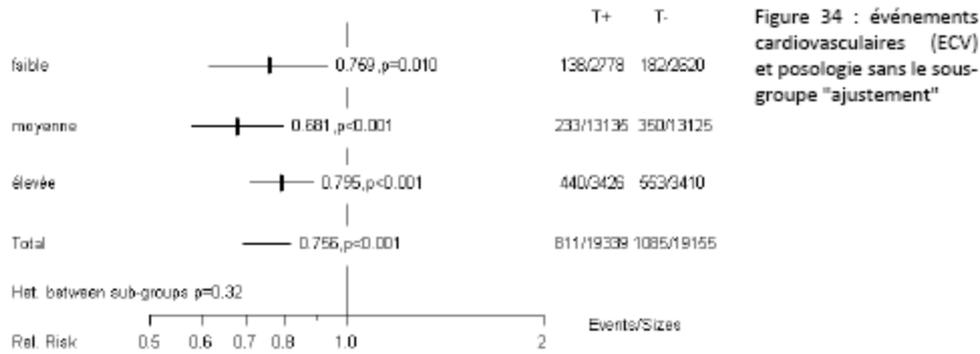


Figure 34 : événements cardiovasculaires (ECV) et posologie sans le sous-groupe "ajustement"

➤ Le cas de la mortalité cardiovasculaire

Enfin il faut signaler le cas de la mortalité cardiovasculaire (figure 43, 44A à 48A). En raison du faible nombre de rapports d'essais renseignant cet événement et la très médiocre qualité des renseignements le concernant lorsqu'ils étaient présents, ce critère avait été écarté. L'exploration de la relation dose-effet l'a cependant pris en compte par soucis de complétude. C'est la seule exploration qui conduit à une telle relation, quels que soient le découpage des essais (NdP supérieur à 3, effectif supérieur à 2000) ou la définition de la gamme posologique. Avec pour message une plus grande efficacité des posologies élevées par rapport aux posologies faibles (RR respectif, modèle à effet fixe : 0,842 et 0,795 après exclusion des essais avec « ajustement »). Les limites de ce constat dues à la médiocre qualité des données analysées sont cependant trop grandes pour qu'on en tienne compte. En outre il n'est pas cohérent avec les résultats de l'exploration de la relation dose-effet sur les événements spécifiques (voir ci-dessus), pour lesquels d'ailleurs la qualité des renseignements fournis est pareillement loin d'être optimale. Enfin, lorsque les essais avec ajustement sont exclus, l'hétérogénéité disparaît avec le modèle à effet aléatoire. Elle persiste lorsque ces essais sont conservés (p = 0,0094 ou 0,0093 selon la classification des posologies).

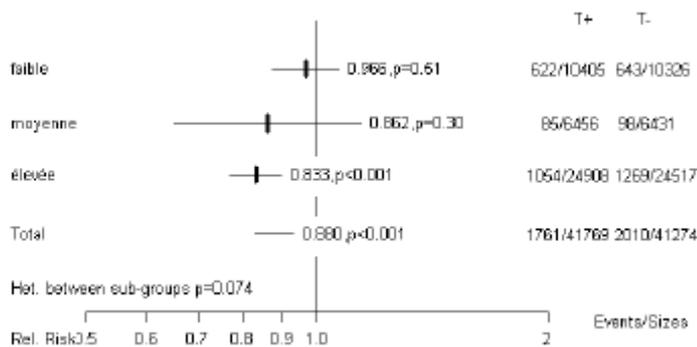


Figure 43 : mortalité cardiovasculaire et posologie sans le sous-groupe "ajustement" (avec le modèle à effet aléatoire le p-hétérogénéité = 0,28)

## 4 Discussion

### 4.1 Mises en perspective avec les méta-analyses publiées

Le tableau de la page suivante résumé les méta-analyses publiées à ce jour<sup>f</sup>. Leurs objectifs et les populations d'essais considérées différent passablement, de même que l'attention portée à la qualité des essais considérés. Les essais les plus récents – comme JUPITER – ne sont évidemment pas pris en compte, sauf dans la dernière méta-analyse publiée en 2009 (18).

En dépit de ces différences, les résultats de toutes ces méta-analyses sont qualitativement cohérents. Seules diffèrent les estimations des quantités d'effet, ce qui s'explique évidemment par les différences de populations d'essais concernées. Les méta-analyses qui ont exploré la mortalité toutes causes trouvent des risques relatifs proches de 0,90, significatifs ou non selon le nombre d'essais, de patients et d'événement pris en compte.

La méta-analyse incluse dans ce rapport a moins sélectionné les essais que les autres, incluant même de petits essais, des essais de faible durée et des essais dont les objectifs n'étaient pas la morbi-mortalité. Néanmoins, ses résultats restent cohérents et surtout l'absence.

Notons qu'aucune des méta-analyses publiées n'explorent directement la relation dose-effet sur les critères clinique.

### 4.2 Rôle de l'estimation du modèle d'effet dans l'interprétation des résultats de la méta-analyse

Le constat d'un modèle d'effet linéaire multiplicatif a autorisé :

- La mise en perspective des essais de statines différents réalisés avec des populations étudiées différentes (dont indications différentes) puisque le risque relatif est indépendant du risque sans traitement de l'événement d'intérêt.
- Et donc l'exploration de l'effet classe et de la relation dose-effet.

### 4.3 Les populations étudiées

Les populations étudiées (incluses dans les 91 essais) sont très diverses. Plutôt que de rapporter les moyennes d'âge, les pourcentages d'homme et de femmes, les moyennes et variance des valeurs des facteurs de risque biologiques, les pourcentages de fumeurs, etc., ce qui conduirait à un tableau ininterprétable, il nous a paru plus judicieux de caractériser ces populations par leur risque de décès spontané annualisé. La distribution de ces risques apparaît figure 49A. La médiane est à 0,8%. 42% des populations étudiées ont un risque de décès annuel inférieur à 0,5% et 9% un risque supérieur à 15%. Il s'agit donc d'un spectre assez large de risque.

### 4.4 Limitations

#### ➤ De l'approche

Comme toutes les méta-analyses sur données résumées, ce travail est sujet à des limitations incontournables, car liées à la technique :

- Les données résumées perdent de l'information
- Les analyses (en particulier celles destinées à rechercher des sous-groupes dont la réponse au traitement serait particulière) qu'elles permettent sont limitées en possibilité et leur puissance réduite.

---

<sup>f</sup> Une méta-analyse sur données individuelles (MADI) ne concernant que la pravastatine n'a pas été prise en compte.

- Les ajustements sur des covariables d'intérêt ne sont guère possibles.
  - Les erreurs typographiques dans les tableaux ne sont pas détectables.
  - Les événements cliniques ne sont pas évalués d'une manière homogène.
- Néanmoins, dans le cas des statines, en raison du grand nombre d'essais, de patients et d'événements pris en compte une partie de ces limitations sont levées. Tant que des réceptacles centralisés des données individuelles des essais cliniques ne seront pas accessibles les méta-analyses sur données résumées seront la règle.

#### ➤ De toute méta-analyse

Le biais de publication est difficile à éviter. Cependant, le parti pris de réduire la sélection des essais a certainement limité ce risque. S'il existe, il concerne les essais de petite taille, de courte durée destinés à évaluer un effet biologique. Or nous avons vu que ces essais avaient une influence négligeable sur le résultat final. Un oubli d'un grand nombre de ces essais ne changerait pas grand-chose.

Les tests d'hétérogénéité dont on a attendu de précieux renseignements (en particulier pour la relation dose-effet) sont peu puissants lorsque les essais ou les catégories sont peu nombreuses. Nous avons tenu compte de cette limitation en prenant un seuil de significativité à 10%.

Comme dans toute méta-analyse des analyses en sous-groupes ont été réalisées. En dehors des contrastes attendus (année de publication, taille des essais, niveau de preuve), ces analyses sont négatives ce qui évite d'en discuter la validité, toujours discutable.

#### ➤ Du cas statine

Les deux limitations spécifiques au cas statine sont :

- La validité discutable des diagnostics des événements cliniques. Nous avons discuté ce point qui a été une des justifications du choix de la mortalité toutes causes des justifications du choix de la mortalité toutes causes comme critère primaire.
- L'extraordinaire variabilité de l'information disponible d'une statine à l'autre et la grande différence de qualité des essais. Les statines les « mieux connues » prennent le pas sur les autres alors même qu'il existe vraisemblablement un effet classe.
- L'absence d'essais de grande taille comparant plusieurs doses de la même substance.

## 4.5 Des résultats

#### ➤ La réduction du risque de décès toutes cause

Comme on l'a dit plus haut l'ensemble des résultats obtenus sont cohérents avec ce que l'on sait déjà de part les autres méta-analyses publiées. Mais reste que le poids de preuve de la réduction de la mortalité toutes causes est bien supérieur à ceux des résultats (RR) concernant les divers événements cardiovasculaires.

Ce décalage ne pourrait être balayé que par une ré-analyse des données individuelles des 91 essais. Enfin on peut s'étonner de la faiblesse du gain individuel en termes de probabilité de décès. Les statines n'auraient-elles qu'un intérêt collectif, de santé publique ?

➤ L'absence de relation dose-effet (RDE) sur la mortalité toute cause

D'abord rappelons qu'il n'a pas été non plus observé de RDE sur les événements cardiovasculaire, le cas de la mortalité cardiovasculaire méritant un examen à part. et soulignons que la méthode utilisée n'est pas très sensible mais que c'est la seule possible avec les données accessibles. L'absence de RDE constatée sur la mortalité peut bien sur être attribuée à la faible sensibilité de la méthode.

Mais cette relative insensibilité provient essentiellement, pour ne pas dire exclusivement, de la faible puissance du test statistique. Or l'examen des graphiques ne montre pas de différence notable entre les risques relatifs de chaque "posologie" hiérarchisables dans le sens d'un accroissement de l'efficacité avec la dose. Donc si la RDE existe, la plupart des posologies utilisées dans les essais et recommandées par la pratique se situeraient au plateau de cette relation, justifiant alors l'usage de posologies "faibles" parmi celles proposées.

Une autre cause à envisager pour expliquer ce constat, tiendrait à la classification des posologies. Il est toujours délicat de placer sur la même échelle les doses de substance à la puissance pharmacologique L'essentiel du référentiel dans la grille de Shalev et al. repose sur les effets biologiques. Or on s'attend à une corrélation entre effets biologiques des statines et effets cliniques (corrélation qui a été observée avec les événements cardiovasculaire dans plusieurs méta-analyses). Certes corrélation ne signifie pas relation causale. Néanmoins cette grille repose sur nos connaissances actuelles et il semble difficile d'en proposer une très différente.

Enfin il faut souligner que l'approche utilisée n'est pas l'approche de choix pour évaluer la RDE de n'importe quelle thérapeutique. Il aurait fallu conduire des essais avec au moins trois doses différentes (et un groupe placebo) avec une puissance statistique suffisante pour le critère clinique de choix. Ce n'est donc qu'un pis-aller dont le seul mérite est de "faire" le mieux possible avec ce dont on dispose.

Au total, l'exploration de la relation dose-effet se solde par un constat, l'absence de preuve d'une telle relation qui d'une part n'est pas la preuve de l'absence, et d'autre part s'explique mal. La première hypothèse, non dénuée de fondement, est que les effets sur les lipides qui sont dose-dépendants aux doses utilisées dans les essais ne déterminent pas seuls l'effet de prévention du décès. Une autre est que, à mesure que la dose augmente, l'effet sur les décès cardiovasculaires augmente mais cette augmentation est compensée par un accroissement des effets indésirables létaux qui résulteraient d'un mécanisme biologique voisin.

La RDE observée pour la mortalité cardiovasculaire est alors troublante. Elle n'est pas cohérente avec les autres résultats obtenus dans ce travail. Mais comme nous l'avons dit plus haut, c'est sans doute du côté de la qualité du critère qu'il faut chercher l'explication de ce constat paradoxal.

La position particulière des essais avec "ajustement" a été soulignée et discutée. L'imprécision de ce terme est grande et le point commun à tous ces essais est l'augmentation des doses à partir d'une dose faible. L'interprétation du constat d'une meilleure efficacité est délicate. Il pourrait s'agir d'un argument en faveur des doses élevées mais on peut remarquer que cette hypothèse n'est pas confortée lorsque posologies élevées et "ajustement" sont agrégés. Il pourrait aussi s'agir des effets d'une meilleure observance se traduisant par moins d'arrêt de traitement du fait d'une adaptation de la dose à chaque patient.

➤ L'effet classe

La suggestion d'un effet classe repose sur l'impossibilité de distinguer les statines entre elles quant à leur efficacité sur la mortalité toutes causes et l'unicité supposée de leurs mécanismes d'action biologiques. Comme rappelé plus haut, l'absence de preuve de différences n'est pas synonyme de l'absence de différence. Ce que l'on peut souligner cependant, c'est bien que rien ne permet aujourd'hui d'infirmer l'assertion que les statines possèdent une efficacité non distinguable sur la mortalité toutes causes. Pour aller plus loin, une méta-analyse indirecte serait souhaitable.

## 5 Conclusions

Cette méta-analyse corrobore les résultats d'autres revues systématiques publiées sur ce sujet. En particulier elle confirme l'indépendance à ce niveau de précision du bénéfice (relatif) et de la situation pathologique et l'absence d'arguments tirés des essais cliniques contre un effet classe. Elle apporte en outre la démonstration d'un bénéfice sur la mortalité toute cause. Les points saillants des résultats de cette démarche sont :

### 5.1 Les statines réduisent la mortalité toute cause

Comme un groupe, les statines réduisent la mortalité toute cause. La réduction est de 10% en valeur relative. En valeur absolue elle dépend du risque cardiovasculaire du patient : elle peut être très modeste, mais elle devient notable chez les sujets à haut risque.

### 5.2 Les statines ont un effet de prévention cardiovasculaire globale

A côté de l'efficacité avérée sur la mortalité, et malgré les incertitudes qui pèsent sur la validité des diagnostics des événements cardiovasculaires de tout type rapportés dans les publications des essais, les statines réduisent l'incidence des AVC, des événements cardiovasculaires de tout type rapportés dans les publications des essais, les statines réduisent l'incidence des AVC, des événements coronariens et des événements cardiovasculaires tous types confondus. Il est impossible de dire si l'effet sur la mortalité toutes causes est partiellement spécifique ou s'il résulte des effets sur les événements cardiovasculaires.

### 5.3 A quelle dose ?

On ne peut pas mettre en évidence, dans la plage de doses pour laquelle nous disposons de données publiées, de relation dose-effet nette sur le critère de mortalité totale (ni d'ailleurs sur les autres critères considérés dans cette analyse, sauf peut-être la mortalité cardiovasculaire qui pose un problème de qualité des données). Les explications possibles à ce constat alors que l'on s'attend à une telle relation<sup>9</sup> ne peuvent être explorées avec les données dont nous disposons.

Ces explications sont :

- la puissance faible des comparaisons
- les doses utilisées dans les essais sont proches du plateau
- il existe une relation en cloche (alors que l'on attend une relation sigmoïde), les doses "élevées" étant porteuse d'une certaine part d'effet "négatif" par rapport aux doses "moyennes"

Ce qui est clair, en tout état de cause, c'est le non parallélisme entre les relations dose-effet sur les paramètres lipidiques plasmatiques et sur les critères cliniques.

Il convient de retenir que le mode "ajustement" de la posologie est plus efficace qu'une dose fixe. Ce caractère "ajustement" recouvre cependant des réalités contrastées. Il ne s'agit pas d'une approche que l'on qualifierait d'"agressive" selon la terminologie actuelle mais plutôt une recherche de la dose maximum tolérée dans le cadre restreint des posologies recommandées.

### 5.4 Effet classe ?

Vis-à-vis du critère de mortalité toutes causes, les statines (aux doses dispensées dans les essais) ne se distinguent guère. On pourrait donc parler, pour ce critère, d'effet classe. Aucun argument factuel contre un effet classe sur l'objet thérapeutique « réduction de la mortalité toutes causes » ne peut être tiré de ces résultats.

---

<sup>9</sup> Cette relation existe certainement, même sur la mortalité toute cause ; le nier remettrait en question un des fondements de la pharmacologie et de la thérapeutique.

Le seul élément de distinction entre les statines apparu dans cette analyse est l'existence ou non d'un risque relatif moyen pour la statine ou la combinaison dose x produit significativement différent de 1 (pravastatine 40, rosuvastatine 20, simvastatine 40). Si l'on admet l'effet classe, cette distinction serait avant tout directement liée à la quantité d'information disponible dans chaque cas.

### **5.5 Situation pathologique ou risque cardiovasculaire ?**

Aucune situation pathologique ne semble constituer un terrain privilégié pour l'efficacité des statines. Plus que la situation pathologique, c'est le niveau de risque cardiovasculaire qui détermine le bénéfice individuel et collectif. Cependant, l'insuffisance cardiaque peut-être considérée à part sur le plan physiopathologique comme sur le plan des résultats analysés dans cette méta-analyse.

## ANNEXE 15 : Figures issues de la méta-analyse

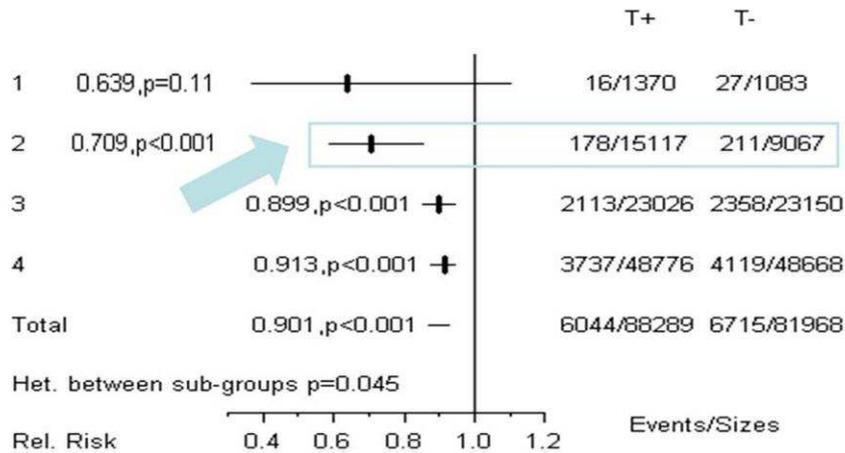


Figure 2A : selon le niveau de preuve (1 = biais probable ; 2 = essais exploratoires, à critères biologiques ; 3 = essai à critère(s) clinique(s) mais ouverts ou simple insu ; 4 : essais à critère(s) clinique(s), en double insu. Légende : T+/T- : groupes statine et contrôle ; les chiffres : nombre de décès/effectif.

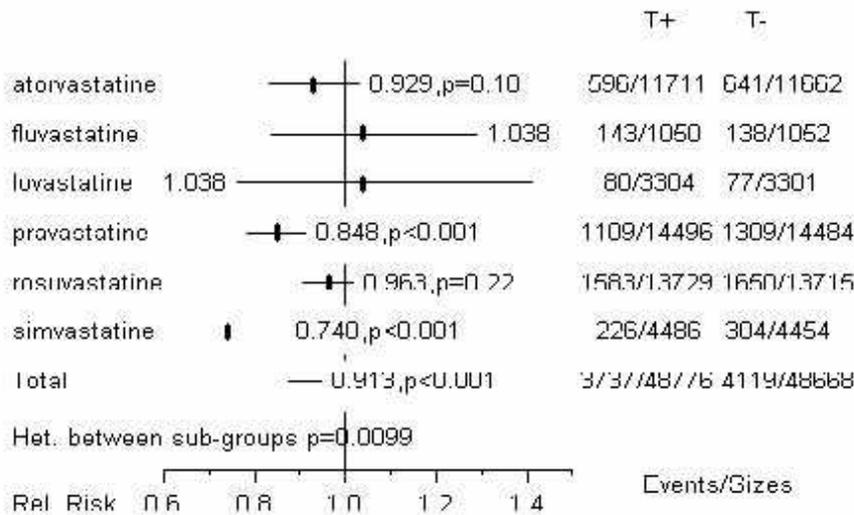


Figure 3A : pour le NDP = 4 (les "meilleurs" essais selon nos critères)

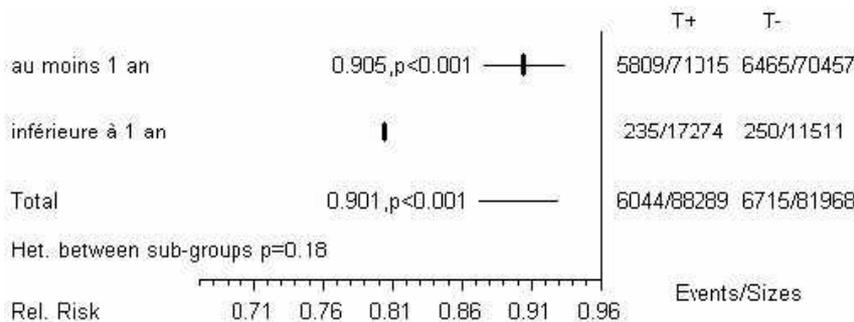


Figure 5A : selon la durée de l'essai

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

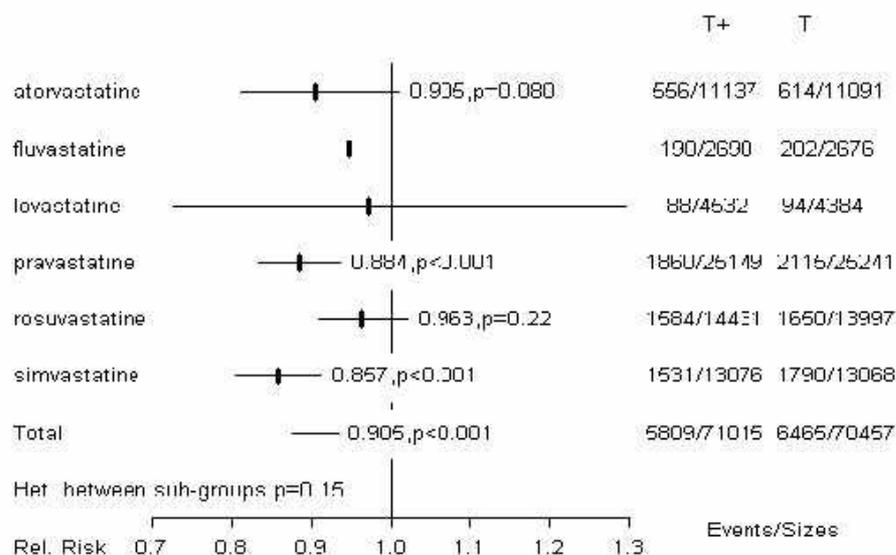


Figure 6A : durée supérieure à un an

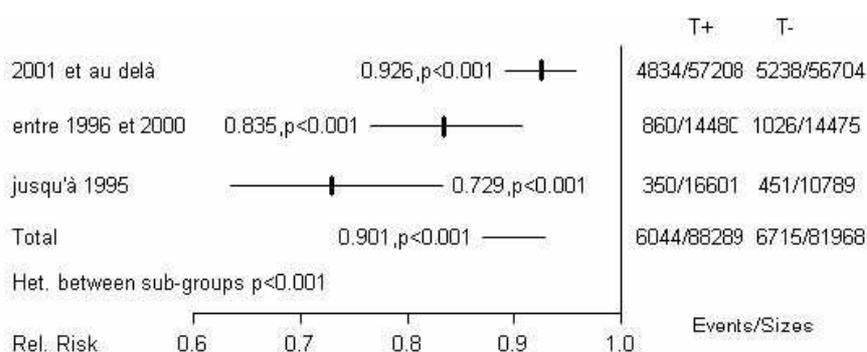


Figure 8A : publication en 2001 et au-delà

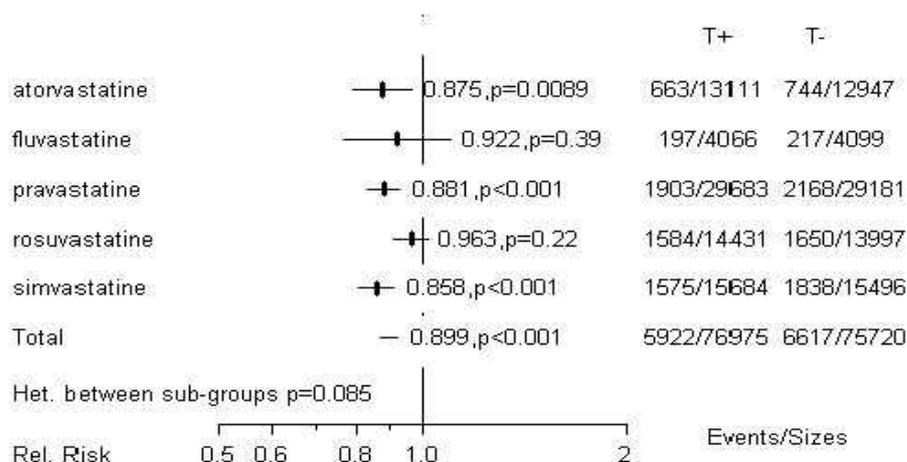


Figure 11A : les essais avec lovastatine exclus

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

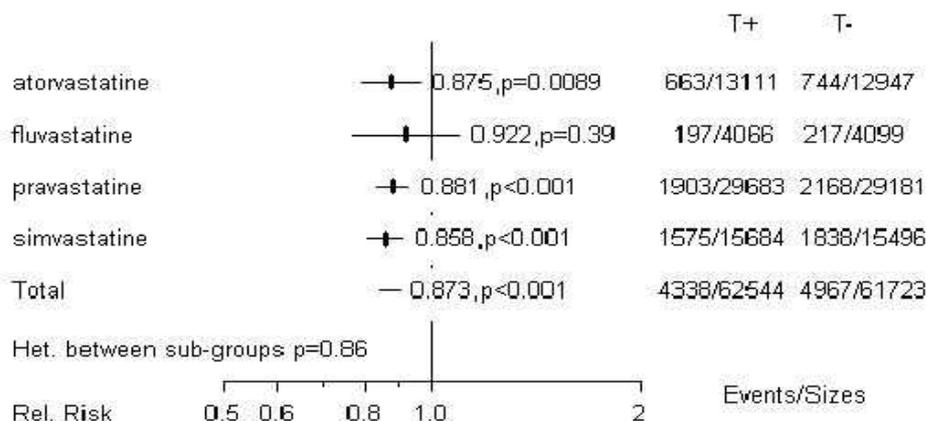


Figure 12A : essais avec lovastatine et rosuvastatine exclus

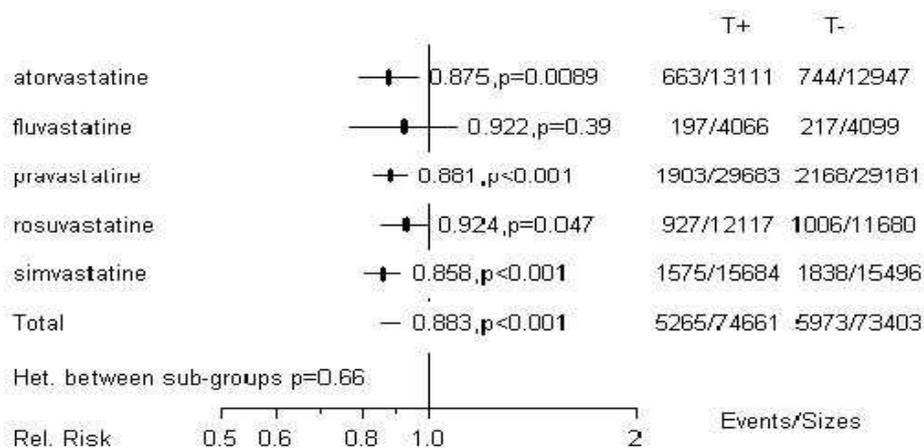


Figure 13A : essais avec la lovastatine et essai GISSI-HF (rosuvastatine 10 mg) exclus

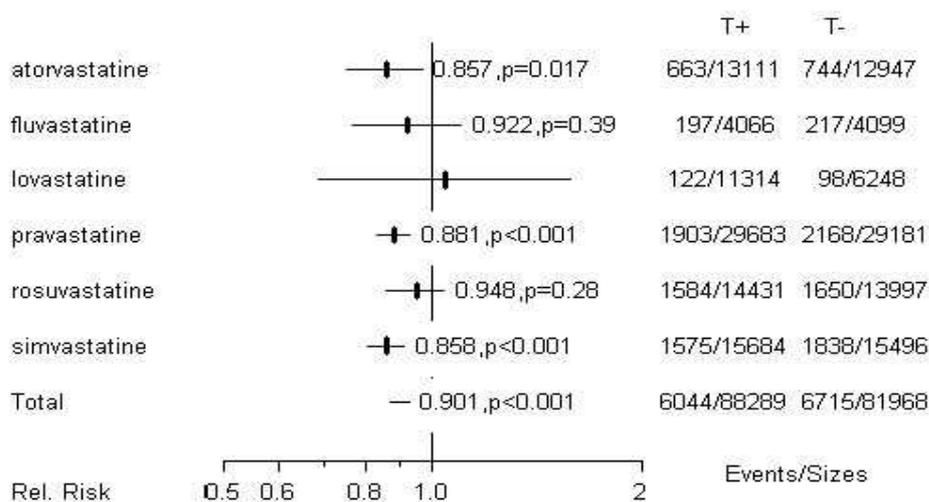


Figure 14A : tous les essais, modèle à effet aléatoire (p-hétérogénéité = 0,77 ; Tau-2 < 0,00000)

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

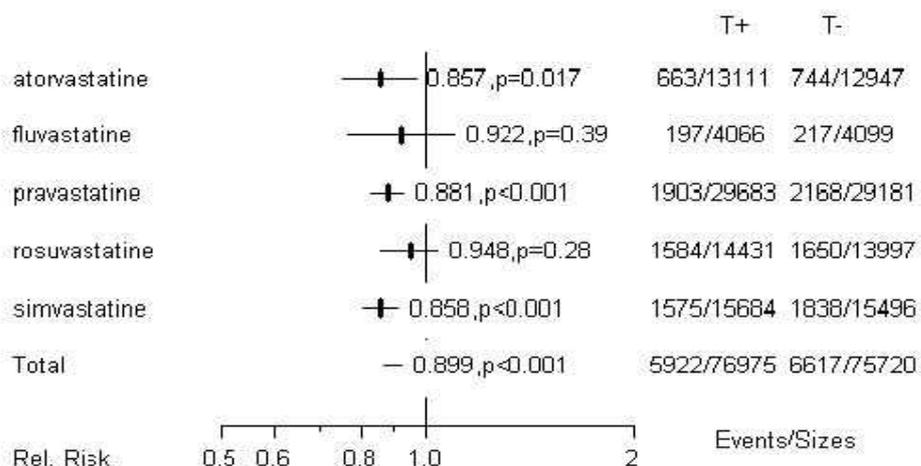


Figure 15A : les essais avec lovastatine et l'essai GISSI-HF exclus, modèle à effet aléatoire (p-hétérogénéité = 0,80 ; Tau-2 < 0,00000)

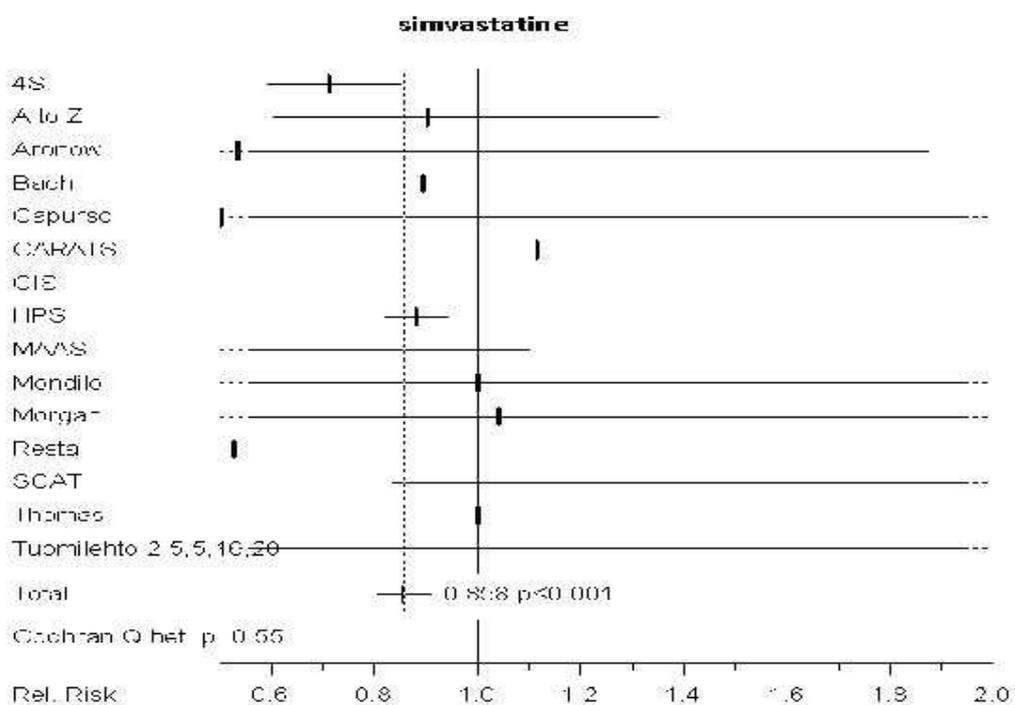


Figure 16A : essais simvastatine sur la MT (effet fixe)

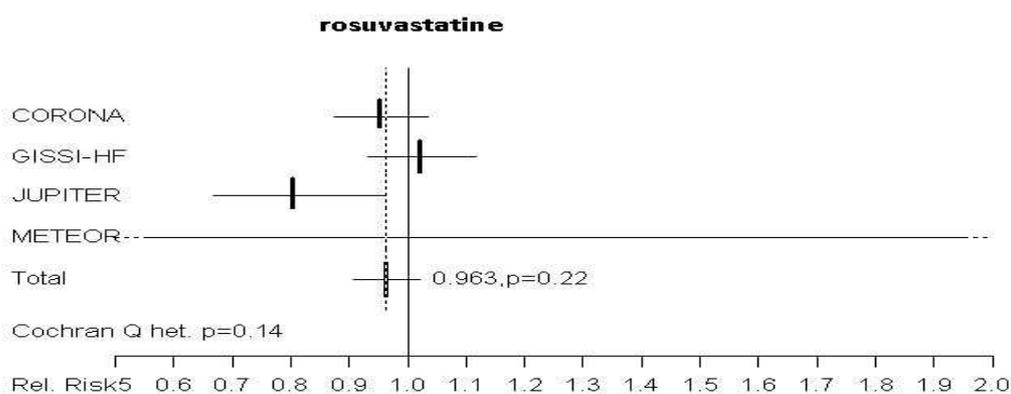


Figure 17A : essais rosuvastatine sur la MT (effet fixe)

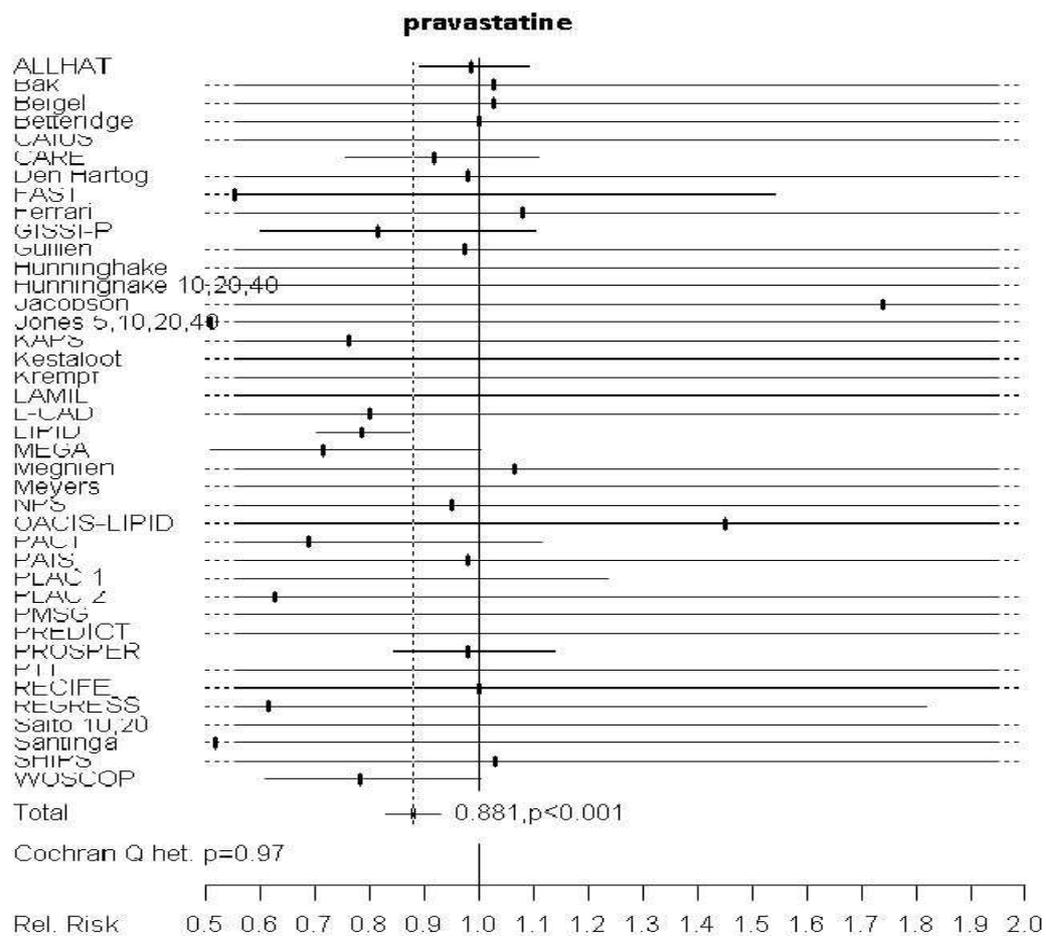


Figure 18A : essais pravastatine sur la MT (effet fixe)

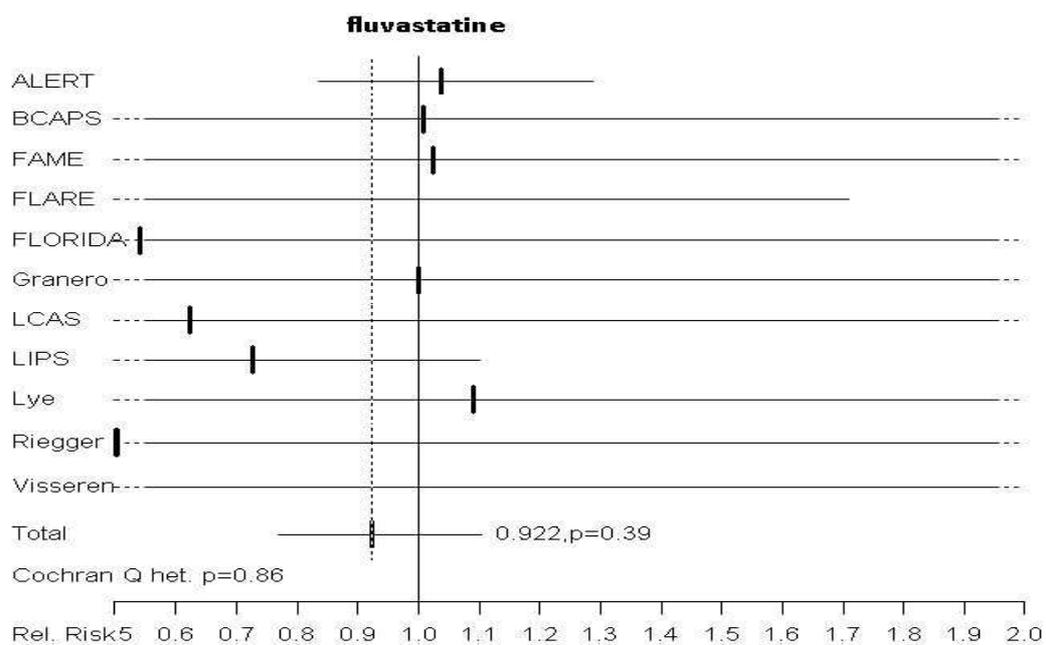


Figure 19A : essais fluvastatine sur la MT (effet fixe)

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

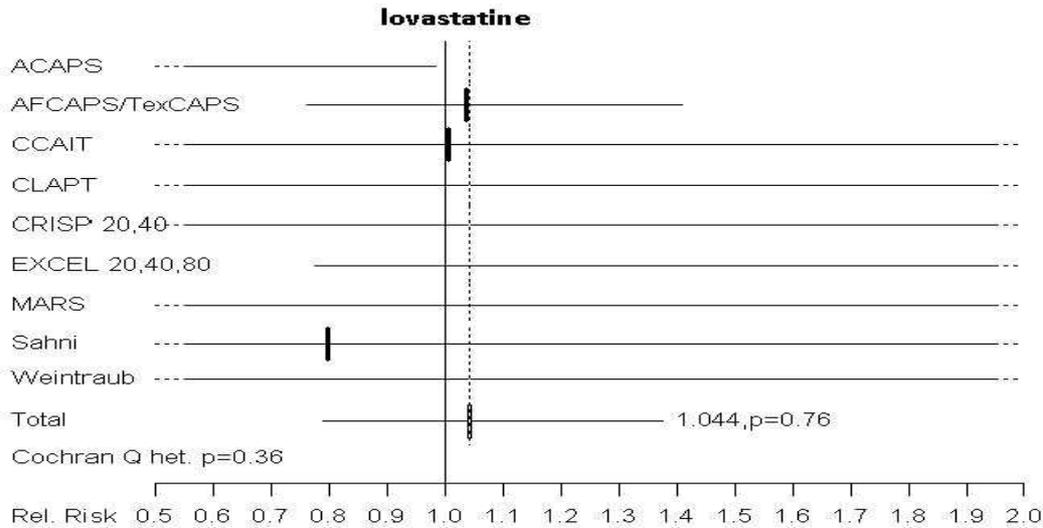


Figure 20A : essais fluvastatine sur la MT (effet fixe)

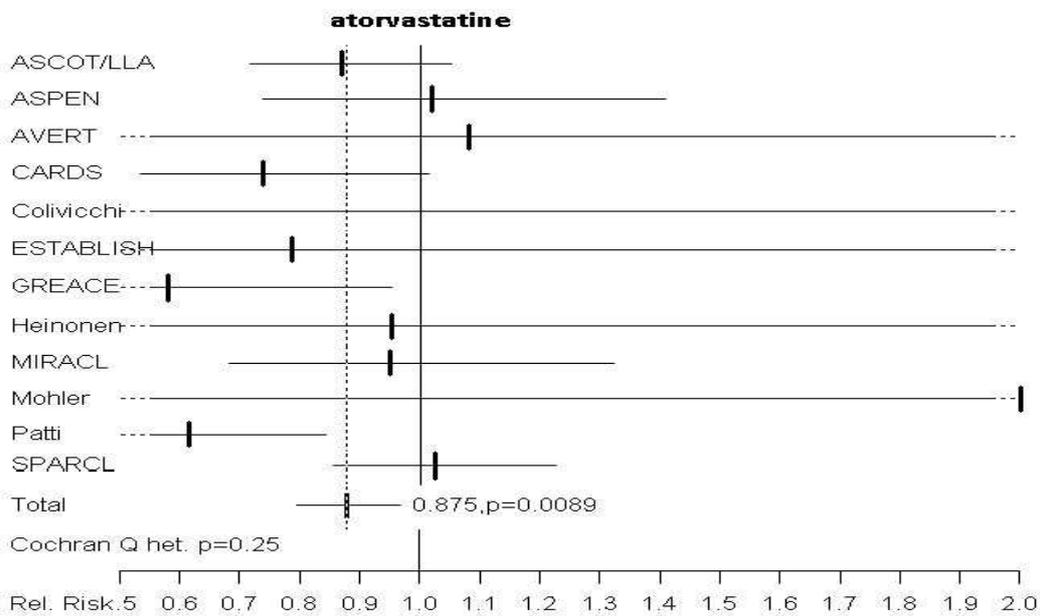


Figure 21A : essais atorvastatine sur la MT (effet fixe)

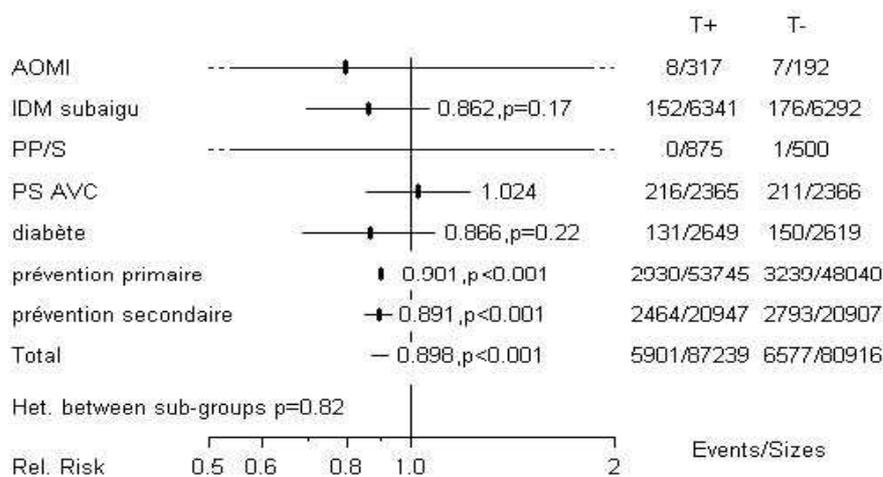


Figure 23A : essais dans des situations pathologiques particulières exclus (ALERT, GISSI-HF, Patti ARMYDA-3, situation pathologique "autre")

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

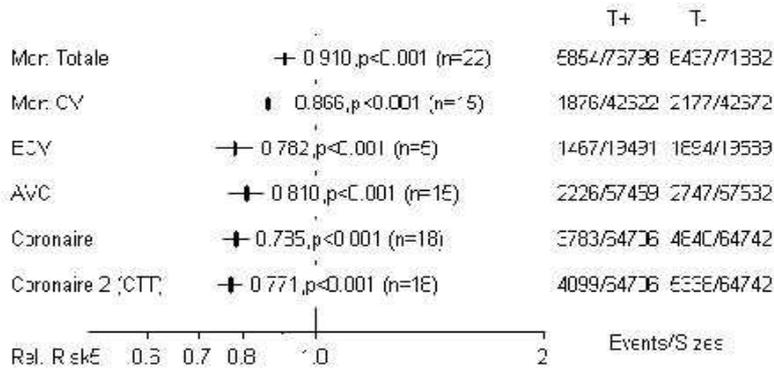


Figure 25A : les événements cardiovasculaires pour les essais d'effectif supérieur à 2000

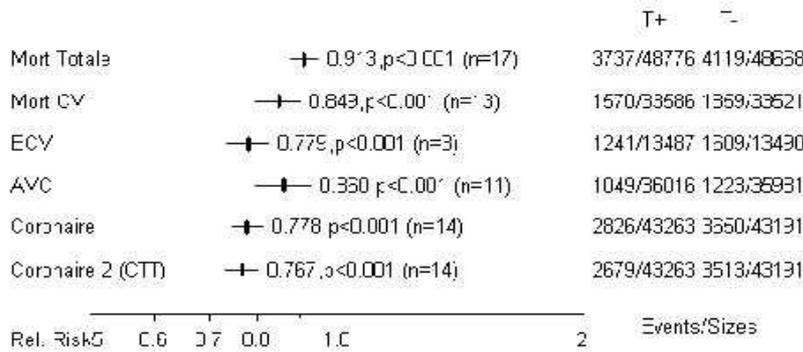


Figure 26A : les événements cardiovasculaires pour les essais dont le NdP est supérieur à 3

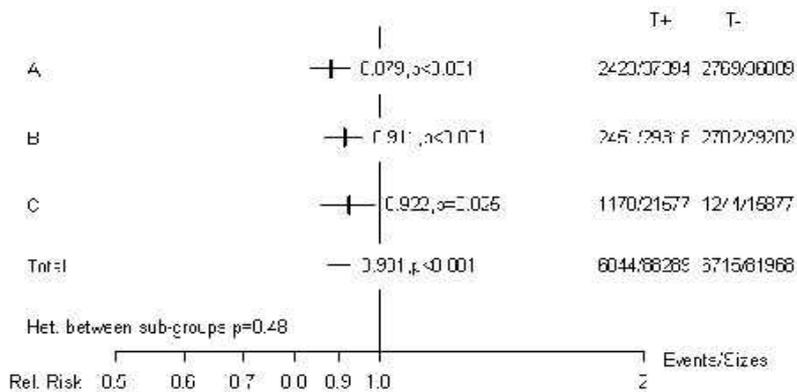


Figure 32A : MT par posologie A, B, C (A = "ajustement" + "élevées") pour les essais dont le NdP est supérieur à 3

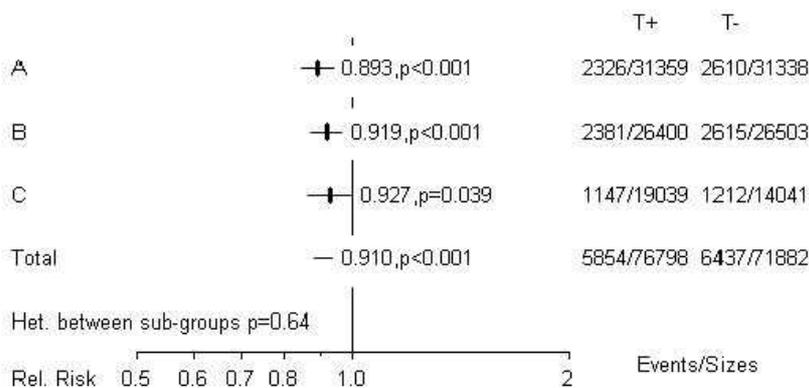


Figure 33A : MT par posologie A, B, C (A = "ajustement" + "élevées") pour les essais dont l'effectif total est supérieur à 2000

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

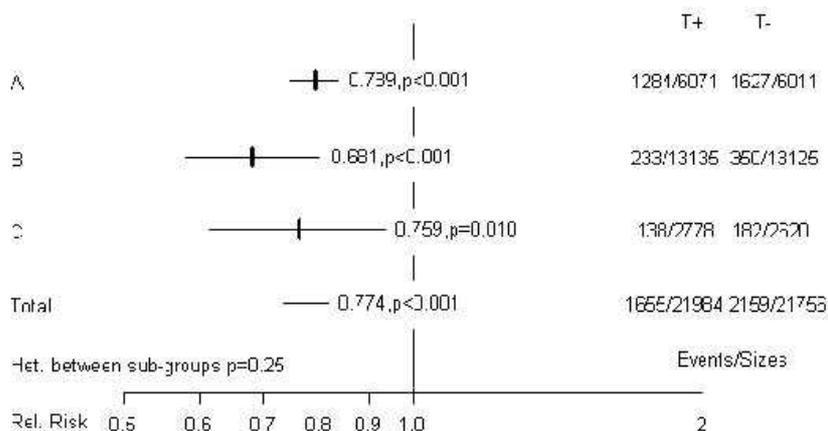


Figure 35A : événements cardiovasculaires (ECV) par posologie A, B, C

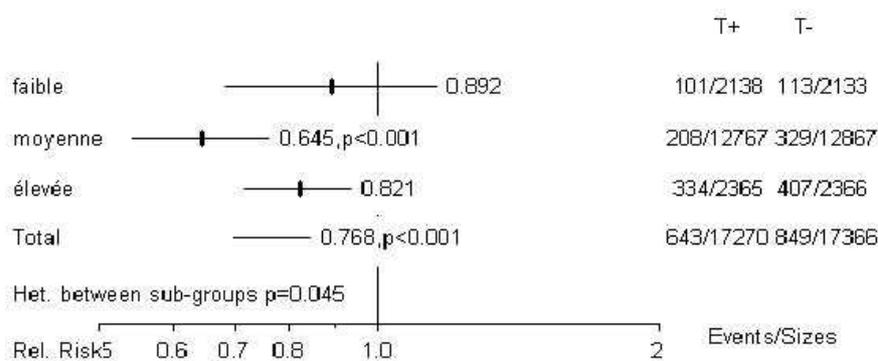


Figure 36A : événements cardiovasculaires (ECV) et posologie sans le sous-groupe "ajustement" pour les essais d'effectif supérieur à 2000 (avec le modèle à effet aléatoire  $p$ -hétérogénéité = 0,27)

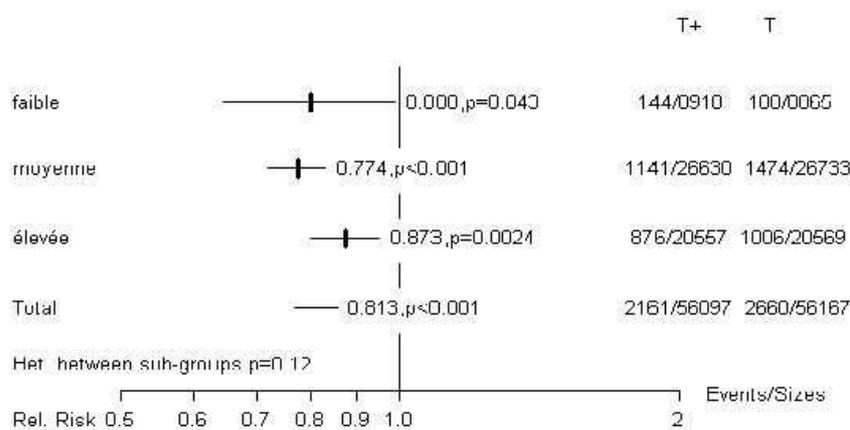


Figure 37A : AVC et posologie sans le sous-groupe "ajustement"

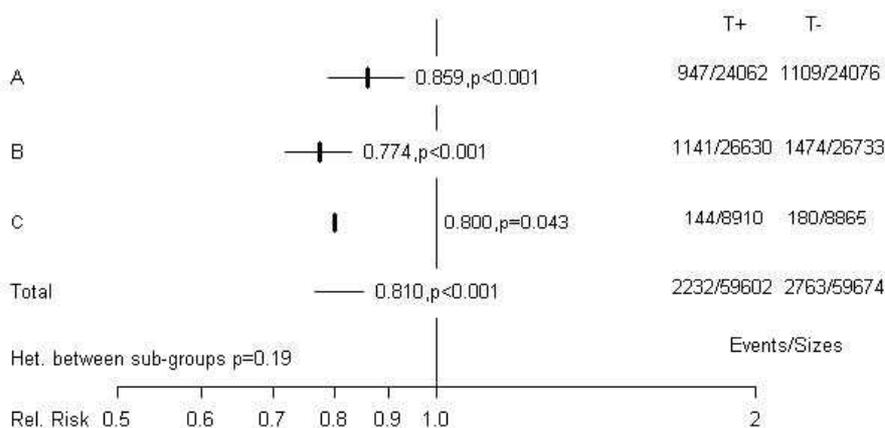


Figure 38A : AVC et posologie A, B, C

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

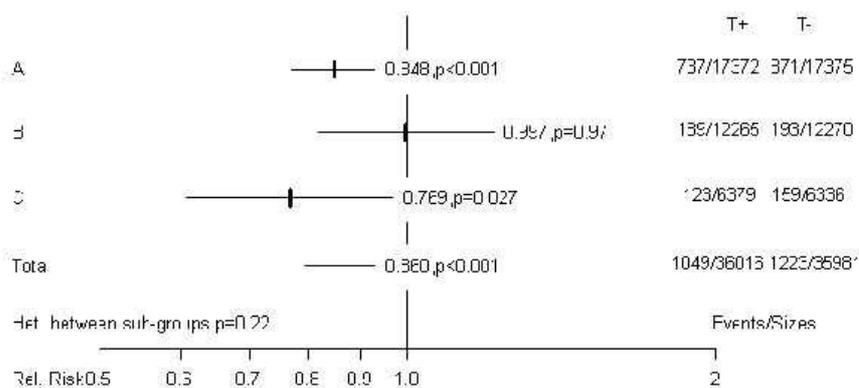


Figure 39A : AVC et posologie A, B, C pour les essais de NdP supérieur à 3

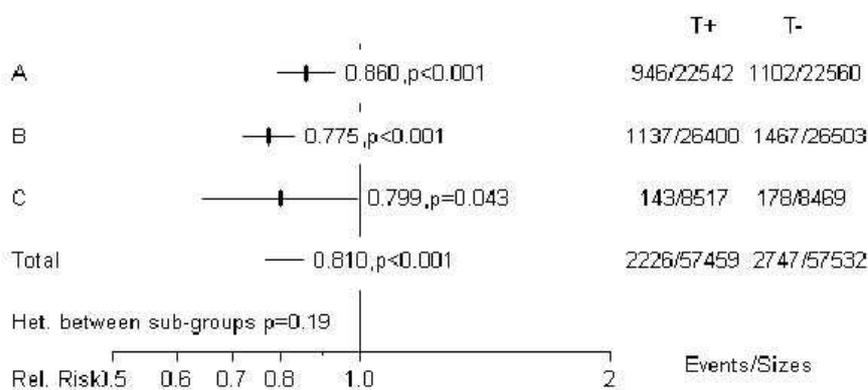


Figure 40A : AVC et posologie A, B, C pour les essais d'effectif supérieur à 2000

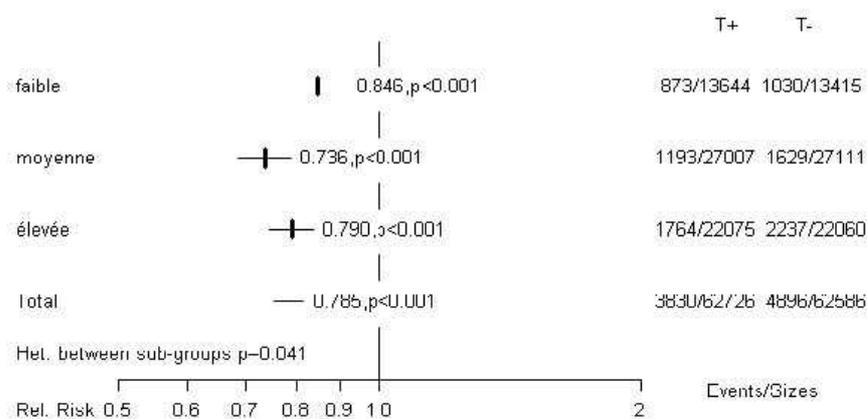


Figure 41A : événements coronariens (mise à jour avec les données du CTT, dit "coronaire 2 (CTT)" et posologie sans le sous-groupe "ajustement" (avec le modèle à effet aléatoire le p-hétérogénéité = 0,43)

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

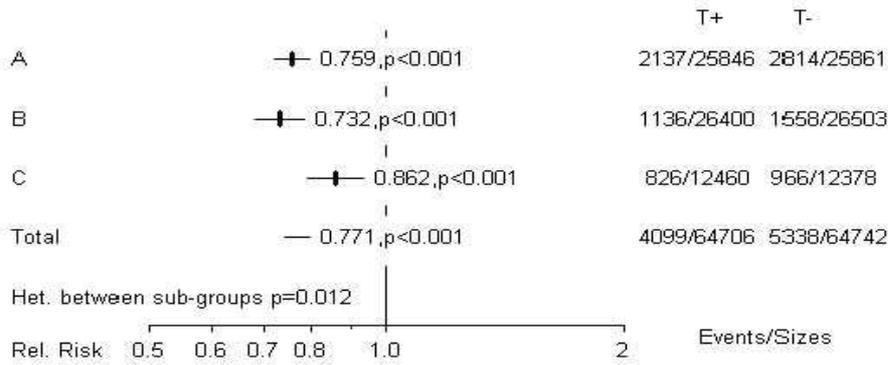


Figure 42A : événements coronariens (mise à jour avec les données du CTT, dit "coronaire 2 (CTT)" et posologie sans le sous-groupe "ajustement" pour les essais d'efficacité supérieur à 2000 (avec le modèle à effet aléatoire le p-hétérogénéité = 0,43)

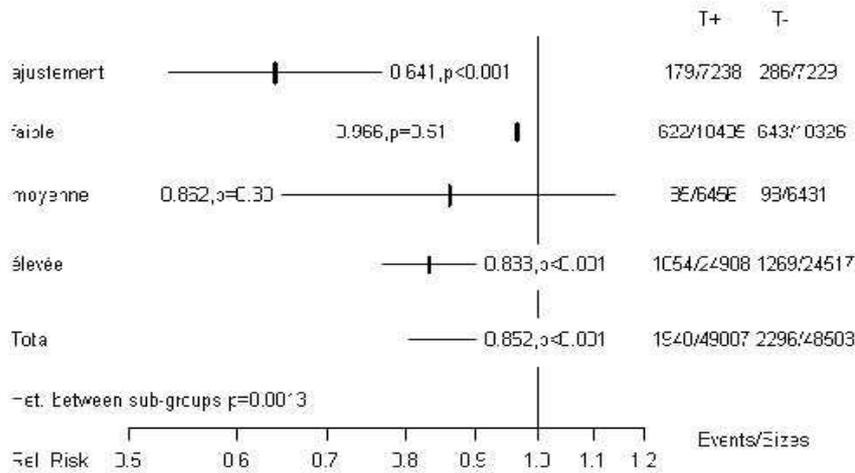


Figure 44A : mortalité cardiovasculaire et posologie

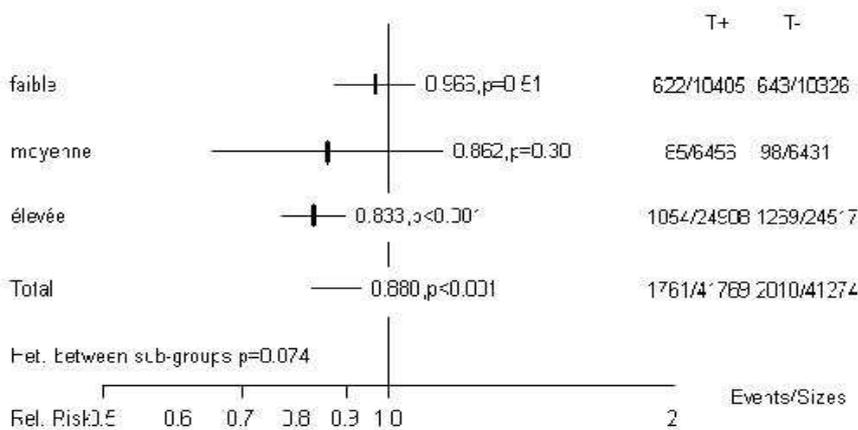


Figure 45A : mortalité cardiovasculaire et posologie sans le sous-groupe "ajustement"

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

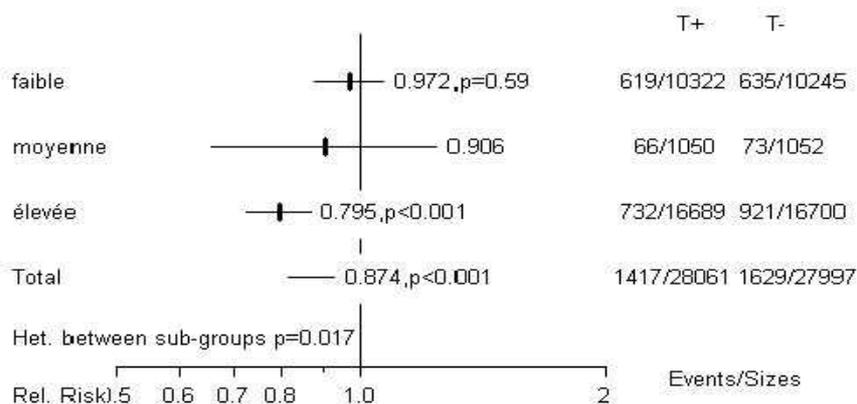


Figure 46A : mortalité cardiovasculaire et posologie sans le sous-groupe "ajustement" pour les essais de NdP supérieur à 3

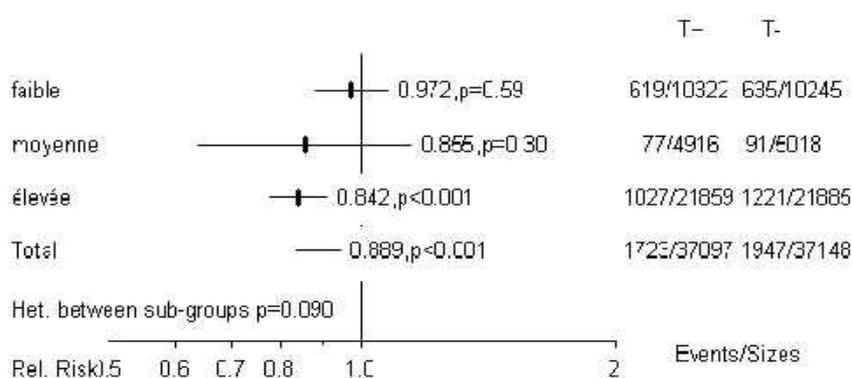


Figure 47A : mortalité cardiovasculaire et posologie sans le sous-groupe "ajustement" pour les essais d'effectif supérieur à 2000

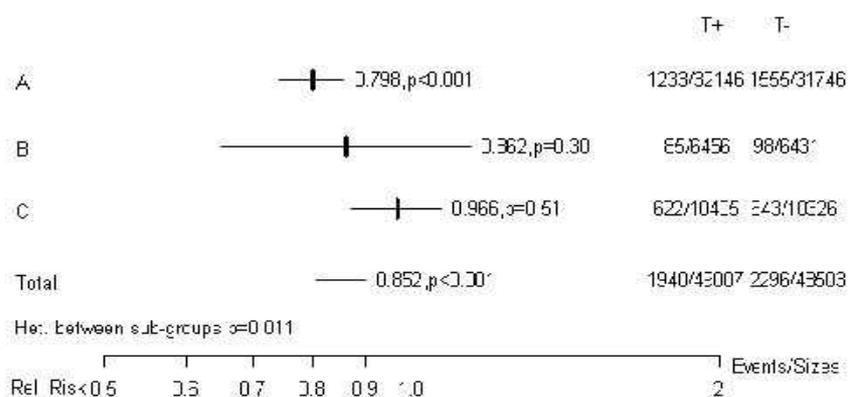


Figure 48A : mortalité cardiovasculaire et posologie A, B, C

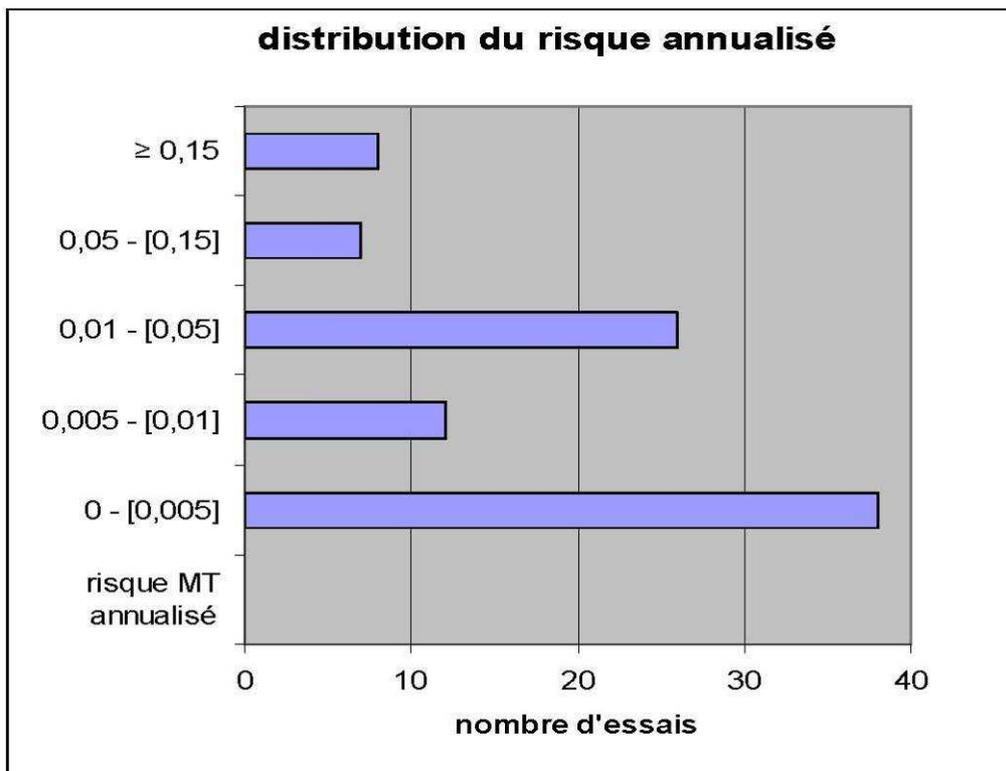


Figure 49A :  
distribution des  
risques Rc  
annualisés

## Annexe 16 : Essais inclus dans la méta-analyse

essai	statine	dose (mg)	rang dose	contrôle	situation	durée (a)	année	NDP	décès	effectif	décès	effectif
4S	simvastatine	20-40	ajust	placebo	PS-cor	5,4	1994	4	182	2221	256	2223
A to Z	simvastatine	80	élevée	placebo	IDM	0,33	2004	4	44	2265	48	2231
ACAPS	lovastatine	20-40	ajust	placebo	PP-HR	2,8	1994	2	1	460	8	459
AFCAPS/TextCAPS	lovastatine	20-40	ajust	placebo	PP-HR	5,2	1998	4	80	3304	77	3301
ALERT	fluvastatine	40	faible	placebo	greffe rein	5,1	2003	4	143	1050	138	1052
ALLHAT	pravastatine	40	faible	ouvert	PP-HR	4,8	2002	3	631	5170	641	5185
Aronow	simvastatine	40	moy	placebo	PS-AOMI	1	2003	2	3	34	6	35
ASCOT/LLA	atorvastatine	10	moy	placebo	PP-HTA	3,3	2003	4	185	5168	212	5137
ASPEN	atorvastatine	10	moy	placebo	PP-diab	4	2006	4	70	1211	68	1199
AVERT	atorvastatine	80	élevée	angioplastie	PS-cor	1,5	1999	1	1	164	1	177
Bach	simvastatine	20-40	ajust	placebo	PP-diab	0,23	1991	1	0	9	0	8
Bak	pravastatine	20	faible	placebo	PP-BR	0,5	1998	2	0	106	0	109
BCAPS	fluvastatine	40	faible	placebo	PP-BR	3	2001	2	6	395	6	398
Beigel	pravastatine	20-40	ajust	placebo	PP-HR	0,50	1993	2	0	38	0	39
Betteridge	pravastatine	40	faible	placebo	PP-HR	0,23	1992	2	0	43	0	43
CAIUS	pravastatine	40	faible	placebo	PP-HR	3	1996	2	0	151	1	154
Capruso	simvastatine	10	faible	placebo	PPS	0,15	1992	1	0	72	0	36
CARATS	simvastatine	40	moy	placebo	PS-cor	0,50	2000	2	0	34	0	38
CARDS	atorvastatine	10	moy	placebo	PP-diab	3,9	2004	4	61	1429	82	1412
CARE	pravastatine	40	faible	placebo	PS-IM	5	1996	4	180	2081	196	2078
CCAIT	lovastatine	20-80	ajust	placebo	PS-cor	2	1994	2	2	165	2	166
CIS	simvastatine	40	moy	placebo	PS-cor	2,3	1997	2	1	129	4	125
CLAPT	lovastatine	20-80	ajust	ouvert	PS-cor	2	1999	1	0	112	2	114
Colivicchi	atorvastatine	80	élevée	ouvert	IDM	0,5	2002	1	0	35	1	35

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

essai	statine	dose (mg)	rang dose	contrôle	situation	durée (a)	année	NDP	décès	effectif	décès	effectif
CORONA	rosuvastatine	10	faible	placebo	PS-HR	2,7	2007	4	728	2514	759	2497
CRISP	lovastatine	20-40	faible	placebo	PP-BR	1	1994	2	0	289	0	142
Den Hartog	pravastatine	40	faible	placebo	IDM	0,25	2001	2	2	50	2	49
ESTABLISH	atorvastatine	20	élevée	ouvert	IDM	0,5	2004	1	3	40	4	41
EXCEL	lovastatine	20-80	moy	placebo	PP-BR	0,9	1991	2	31	6579	3	1663
FAME	fluvastatine	80	moy	placebo	PP-âge	0,28	2003	3	1	607	1	622
FAST	pravastatine	10	faible	ouvert	PP-HR	2	2004	1	5	83	9	81
Ferrari	pravastatine	20-40	ajust	placebo	PP-HR	0,50	1993	1	0	24	0	26
FLARE	fluvastatine	80	moy	placebo	PS-cor	0,5	1999	2	3	409	7	425
FLORIDA	fluvastatine	80	moy	placebo	IDM	0,5	2002	2	3	265	6	275
GISSI-HF	rosuvastatine	10	moy	placebo	PS-IC	3,9	2008	4	657	2314	644	2317
GISSI-P	pravastatine	20	faible	ouvert	PS-cor	2	2000	3	72	2138	88	2133
Granero	fluvastatine	40	faible	placebo	PP-BR	0,15	1997	1	0	20	0	20
GREACE	atorvastatine	20-80	ajust	ouvert	PS-cor	3	2002	3	23	800	40	800
Guillen	pravastatine	10-20	ajust	placebo	PPS	0,50	1995	1	0	76	0	74
Heinonen	atorvastatine	10	moy	placebo	PP-BR	0,50	1996	2	0	20	0	19
HPS	simvastatine	40	moy	placebo	PP-HR	5	2002	3	1328	10269	1507	10267
Hunninghake	pravastatine	40	faible	placebo	PPS	0,15	1990	1	0	138	0	46
Hunninghake	pravastatine	10	faible	placebo	PPS	0,23	1990	1	0	180	0	88
Jacobson	pravastatine	20	faible	placebo	PP-BR	0,23	1995	2	1	182	0	63
Jones	pravastatine	5-40	faible	placebo	PPS	0,15	1991	2	0	83	0	42
JUPITER	rosuvastatine	20	moy	placebo	PP-BR	1,9	2008	4	198	8901	247	8901
KAPS	pravastatine	40	faible	placebo	PP-HR	3	1995	2	3	224	4	223
Kesteloot	pravastatine	20	faible	placebo	IDM	0,25	1997	1	1	36	0	33
Krempf	pravastatine	10-20	ajust	placebo	PP-diab	0,31 €	1997	1	0	43	2	43
LAMIL	pravastatine	10-20	ajust	placebo	IDM	0,25	1997	2	1	36	0	33
L-CAD	pravastatine	20-40	ajust	ouvert	IDM	0,5	2000	1	1	70	1	56

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
Une analyse centrée sur les statines

essai	statine	dose (mg)	rang dose	contrôle	situation	durée (a)	année	NDP	décès	effectif	décès	effectif
LCAS	fluvastatine	40	faible	placebo	PS-cor	2,5	1997	2	3	214	5	215
LIPID	pravastatine	40	faible	placebo	PS-cor	6,1	1998	4	498	4512	633	4502
LIPS	fluvastatine	80	moy	placebo	PS-cor	3,9	2002	2	36	844	49	833
Lye	fluvastatine	40	faible	placebo	PPS	0,25	1998	1	0	33	0	36
MAAS	simvastatine	20	moy	placebo	PS-cor	4	1994	2	4	193	11	188
MARS	lovastatine	80	élevée	placebo	PS-cor	2	1993	2	1	123	0	124
MEGA	pravastatine	10-20	ajust	ouvert	PP-HR	5,3	2006	3	55	3866	79	3966
Megnier	pravastatine	40	faible	placebo	PP-BR	0,25	1996	2	0	15	0	16
METEOR	rosuvastatine	40	élevée	placebo	PP-BR	2	2007	2	1	702	0	282
Meyers	pravastatine	20	faible	placebo	PPS	0,23	1995	2	0	172	0	58
MIRACL	atorvastatine	80	élevée	placebo	IDM	0,33	2001	4	64	1538	68	1548
Mohler III	atorvastatine	10 ou 80	moy	placebo	PS-AOMI	0,50	2003	2	5	240	1	114
Mondillo	simvastatine	40	moy	placebo	PS-AOMI	0,50	2003	2	0	43	0	43
Morgan	simvastatine	10-40	ajust	placebo	PP-HR	0,33	1990	1	0	24	0	25
NPS	pravastatine	20-40	ajust	placebo	PPS	0,50	1993	2	0	79	0	75
OACIS-LIPID	pravastatine	10	faible	ouvert	IDM	0,75	2008	3	3	176	2	177
PACT	pravastatine	20-40	ajust	placebo	IDM	0,08	2004	4	27	1710	39	1698
PAIS	pravastatine	40	faible	placebo	IDM	0,25	2001	2	2	50	2	49
Patti ARMYDA-3	atorvastatine	40	élevée	placebo	CABG	0,08	2006	2	35	101	56	99
PLAC 1	pravastatine	40	faible	placebo	PS-HR	3	1995	2	4	206	10	202
PLAC 2	pravastatine	20-40	ajust	placebo	PS-HR	3	1994	2	3	75	5	76
PMSG	pravastatine	20	faible	placebo	PP-HR	0,5	1993	2	0	530	1	532
PREDICT	pravastatine	40	faible	placebo	PS-cor	0,5	1997	2	4	347	1	348
PROSPER	pravastatine	40	faible	placebo	PP-HR	3,2	2002	4	298	2891	306	2913
PTT	pravastatine	40	faible	ouvert	IDM	0,5	2002	1	1	40	3	37
RECIFE	pravastatine	40	faible	placebo	IDM	0,12	1999	2	0	30	0	30

Efficacité et efficacité des hypolipémiants  
 Une analyse centrée sur les statines

essai	statine	dose (mg)	rang dose	contrôle	situation	durée (a)	année	NDP	décès	effectif	décès	effectif
REGRESS	pravastatine	40	faible	placebo	PS-cor	2	1995	2	5	450	8	435
Resta	simvastatine	10	faible	placebo	PP-BR	0,15	1993	1	0	8	0	4
Riegger	fluvastatine	40-80	ajust	placebo	PS-cor	1	1999	2	2	187	4	178
Sahni	lovastatine	20-80	ajust	ouvert	PS-cor	2	1991	1	3	79	4	78
Saito	pravastatine	10-20	faible	placebo	PP-BR	0,15	1988	1	0	85	0	23
Santinga	pravastatine	20	ajust	placebo	PP-HR	2	1994	2	0	93	0	48
SCAT	simvastatine	28,5	moy	placebo	PS-cor	4	2000	2	13	230	6	230
SHIPS	pravastatine	20	faible	placebo	PS-cor	0,25	1996	2	0	102	0	105
SPARCL	atorvastatine	80	élevée	placebo	PS-AVC	4,9	2006	4	216	2365	211	2366
Thomas	simvastatine	10-40	ajust	placebo	PP-BR	0,46	1993	2	0	15	0	15
Tuomilehto	simvastatine	2,5-40	moy	placebo	PP-BR	0,15	1994	2	0	138	0	28
Visseren	fluvastatine	40	faible	placebo	PPS	0,23	2001	1	0	42	1	45
Weintraub	lovastatine	40	faible	placebo	PS-cor	0,5	1994	2	3	203	1	201
WOSCOP	pravastatine	40	faible	placebo	PP-HR	4,9	1995	4	106	3302	135	3293

## Annexe 17 : Résultats de la consultation publique

Cette consultation publique a été réalisée à partir de la précédente version du rapport. Les résultats présentés ci-dessous correspondent donc aux chapitres de la précédente version. Suite à l'analyse des réponses, la structure et l'organisation du rapport ont été modifiées.

### Analyse quantitative

Dix personnes ont répondu à la consultation publique : 9 ont dûment complété le questionnaire et 1 réponse a été effectuée par courrier ; le faible nombre de répondants ne permet pas l'analyse quantitative des données.

La majorité des personnes ayant répondu à la consultation publique était des professionnels de santé (7 personnes).

### Analyse qualitative

Il est à noter que les réponses fournies par les industriels ont été axées préférentiellement sur leurs statines respectives ; seules leurs observations générales de l'ensemble des répondants ont été prises en compte et résumées ci-après.

Seulement 9 personnes ont répondu aux questions permettant de juger le rapport dans sa globalité. La majorité [7] pensait que les conclusions pouvaient apporter une aide dans le choix des stratégies hypolipémiantes et 6 personnes considéraient que des éléments importants avaient été mal traités.

#### Chapitre 1 : Introduction, éléments contextuels, cadre de l'évaluation

8 personnes ont répondu à l'ensemble des questions de ce chapitre, pour 7 d'entre elles le champ du rapport et l'appréciation globale étaient bien définis et satisfaisants.

#### *Remarques générales :*

- Compte-tenu de la densité du rapport, les synthèses réalisées dans celui-ci ainsi que la synthèse globale devraient être rendues plus facilement accessibles au lecteur.
- Le rapport ayant été rédigé sur une période de temps assez longue, certaines informations récentes ne sont pas prises en compte.
- Comment l'analyse des conflits d'intérêt des membres du groupe de travail a-t-elle été effectuée ? La gestion de ces conflits a-t-elle été correctement respectée ?

#### *Sur le contenu des recommandations :*

- Les données d'efficacité et leur qualité n'ont pas été étudiées au regard de l'âge des patients.
- Il manque des informations concernant l'augmentation de la prescription des statines par rapport aux autres hypolipémiants au regard des événements coronaires observés depuis 10 ans.
- Le choix de centrer l'analyse sur les statines devrait être mieux explicité au regard de la place des autres hypolipémiants, notamment des fibrates et de l'ézétimibe, dans la stratégie thérapeutique (absence de bénéfice en termes de morbi-mortalité démontré) ; ce choix est par ailleurs une erreur pour certains répondants.
- Il manque de rappel historique sur les études réalisées par les différentes statines et le choix des populations étudiées (niveau de preuve supérieur pour les statines les plus anciennes, études dans des populations plus ciblées en prévention primaire pour les molécules les plus récentes...).
- le concept du lower is better pour le LDL est très critiquable et les valeurs cibles de LDL-c tout autant ; seule la morbi-mortalité démontrée constitue un critère de choix. A trop insister sur le LDL-c on en oublie qu'il s'agit d'un facteur intermédiaire.

## Chapitre 2 : Analyse des pratiques de prescription

Tous les participants n'ont pas répondu à l'ensemble des questions (entre 7 et 9 réponses selon les questions). Pour 8 d'entre eux, l'appréciation globale était plutôt satisfaisante. Pour 9 d'entre eux, ce chapitre reflétait bien les pratiques de prescriptions. Ce chapitre présentait des éléments à compléter ou des pour 3 personnes.

- L'analyse des prescriptions n'a pas pris en compte les classes d'âge en regard des données d'efficacité existantes.
- Les motifs de non-prescriptions ne sont pas connus.
- Le délai de jeûne avant le bilan lipidique, qui influence le résultat, n'est pas connu.
- L'absence de vérification de l'efficacité biologique (atteinte de l'objectif de LDL-c) retire l'intérêt de l'analyse de ces bases de données.

## Chapitre 3 : Hypolipémiants, mortalité toutes causes et prévention des événements CV

Sur chapitre, il y eu entre 7 et 8 réponses selon les questions. L'appréciation de ce chapitre était majoritairement satisfaisante [7] pour 1 réponse « pas satisfait du tout ». Concernant ce chapitre, entre 4 et 5 personnes pensaient qu'il manquait des éléments importants ou étaient en désaccord avec certains éléments.

### *Efficacité :*

#### Remarques générales :

- Il existe une disparité dans la présentation des études publiées depuis 2005.
- Les études publiées à ce jour ne sont pas transposables à la population française dans la mesure où le risque de décès cardiovasculaire est bien plus faible en France.
- Les différences de niveaux de preuve des statines doivent être mise en avant : haut niveau de preuve de la pravastatine et la simvastatine en prévention primaire et secondaire (statines les plus testées) et plus faible niveau de preuve pour les molécules les plus récentes (uniquement en prévention primaire, moins d'études disponibles). Il semble nécessaire d'effectuer une analyse critique de JUPITER et des problèmes posés par la CRP ultrasensible comme marqueur de risque CV.
- Puisque la mortalité toute cause est le critère retenu dans la méta-analyse, elle devrait être développée dans chacune des études citées.

#### Méta-analyse :

- Le choix de réaliser une nouvelle méta-analyse doit être mieux explicité et justifié au regard des méta-analyses disponibles (CTT, NICE, Brugs).
- Les résultats et la pertinence de la méta-analyse sont remis en cause au regard des études incluses (prévention primaire et secondaire), de l'absence de données individuelles disponibles et des données d'hétérogénéité.
- Le raisonnement qui permet de conclure à l'absence de différences entre les statines sur la mortalité toutes causes devra être plus explicite.
- La conclusion sur l'effet classe des statines et l'absence de différences entre prévention primaire et secondaire devrait constituer le fil conducteur du rapport.

#### *Tolérance*

- Une attention particulière devrait être portée aux données à long terme.
- L'impact sur les CPK est difficile à apprécier au regard de leur mauvaise sensibilité et spécificité.
- Les essais randomisés sous-estiment les effets indésirables.

## Chapitre 4 : Traitement de l'hypercholestérolémie

Concernant ce chapitre, il y a 7 ou 8 réponses selon les questions. Sur l'appréciation globale de ce chapitre, 7 personnes ont été satisfaites et 1 peu satisfaites. Cependant, 5 réponses répertoriaient des points peu développés ou non traités et, 4 des éléments incohérents.

### *Efficacité biologique*

- La corrélation entre événements cardiovasculaires et baisse du LDL-c (ou valeur cible à atteindre) a été largement abordé par les répondants : les partisans proposent de référencer ces allégations par la méta-analyse du CTT ou de Wald tandis que les opposants se réfèrent à la publication de Hayward 2005.
- Trop d'importance est accordé au critère intermédiaire LDL-c ; le concept du lower is better pour le LDL est très critiquable et les valeurs cibles de LDL-c, qui reposent sur des avis d'expert, tout autant. Seule la morbi-mortalité démontrée constitue un critère de choix. Il n'apparaît pas légitime de comparer les statines sur leur efficacité biologique sans que leur efficacité en termes de morbi-mortalité n'ait été démontrée.
- Le choix de ce critère intermédiaire est discutable au regard des résultats d'études de morbi-mortalité chez les patients ne nécessitant pas de réduction du LDL-c.

### *Efficience*

- Le choix de comparer les statines doses à doses est discutable.
- L'analyse du ratio coût annuel/% de baisse de LDL-c recherchée devra prendre en compte les prix en vigueur à partir du 1<sup>er</sup> mars 2010 et devront être calculés sur 365 jours.
- Intérêt et pertinence d'une réduction de LDL-c inférieure à 30% ?

## Chapitre 5 : Synthèse et conclusions

Seulement 7 à 8 personnes ont répondu aux questions concernant la synthèse et les conclusions. Les avis concernant l'impact sur les pratiques étaient partagés, quand à la synthèse, les répondants considéraient que des points majeurs du rapport avaient été oubliés.

- Les conclusions ne font pas ressortir le contexte dans lequel on dispose de données fortes sur l'efficacité car la notion d'âge n'est pas incorporé ce qui n'est pas stimulant pour tous les cas où il existe un réel bénéfice bien établi et où il faudrait assurer une prescription par rapport aux autres cas.
- le concept du lower is better pour le LDL est très critiquable et les valeurs cibles de LDL-c tout autant ; seule la morbi-mortalité démontrée constitue un critère de choix. A trop insister sur le LDL on en oublie qu'il s'agit d'un facteur intermédiaire (calculé et non dosé avec les limites dues au taux de TG) qui n'a de pertinence que pour les statines.
- La prescription des faibles dosages : les niveaux de preuve sont faibles, et mieux vaut s'en tenir aux dosages utilisés dans les essais cliniques qui ont apporté la preuve d'une efficacité sur la morbi-mortalité.
- Une analyse en fonction du niveau de risque cardiovasculaire des patients (population qui nécessite réellement un traitement) est fondamentale.
- Le prix des statines et notamment de la pravastatine générique, prohibitif, devrait être revu.

## Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Saint Denis La Plaine: ANAES; 2004.
2. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; Issue 2: CD000123.
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint Denis La Plaine: AFSSAPS; 2005.
4. Haim M, Benderly M, Boyko V, Goldenberg I, Tanne D, Battler A, *et al.* Decrease in triglyceride level by bezafibrate is related to reduction of recurrent coronary events: a Bezafibrate Infarction Prevention substudy. *Coron Artery Dis* 2006;17(5):455-61.
5. Haim M, Benderly M, Tanne D, Matas Z, Boyko V, Fisman EZ, *et al.* C-reactive protein, bezafibrate, and recurrent coronary events in patients with chronic coronary heart disease. *Am Heart J* 2007;154(6):1095-101.
6. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006;97(4):477-9.
7. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, *et al.* Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008;39(7):2052-8.
8. Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006;166(7):743-8.
9. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Gohlke H, Diller F, Gottwik M, *et al.* Highly purified omega-3 fatty acids for secondary prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction-aims and methods of the OMEGA-study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006;20(5):365-75.
10. Radermecker RP, Scheen AJ. L'étude clinique du mois. L'étude FIELD de protection cardio-vasculaire avec le fenofibrate chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège* 2005;60(12):957-61.
11. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102(1):21-7.
12. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U, BIP Study Group. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(4):459-65.
13. Goldenberg I, Boyko V, Tennenbaum A, Tanne D, Behar S, Guetta V. Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate: 16-year mortality follow-up of the bezafibrate infarction prevention trial. *Arch Intern Med* 2009;169(5):508-14.
14. Verboom CN, Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial. Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction. *Herz* 2006;31(Suppl 3):49-59.
15. Gissi-Hf Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1223-30.

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

17. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica; 1998.

18. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, *et al.*

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.

19. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(3):260-8.