



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**EVALUATION DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ
ANALYSE MÉDICO-ÉCONOMIQUE**

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

Juillet 2010

Service Evaluation des médicaments
Service Evaluation économique et Santé publique

Les annexes et la synthèse de cette évaluation sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en juin 2010.
© Haute Autorité de santé – 2010

Sommaire

Sommaire	3
Abréviations les plus courantes	5
Préambule : définitions utilisées dans le rapport	6
Introduction	8
Méthodologie de l'évaluation	9
1 Objectifs et champ de l'évaluation	9
1.1 Demande initiale	9
1.2 Objectifs du travail	9
1.3 Ce que ce travail n'est pas.....	9
1.4 Champ du rapport.....	9
2 Méthode de travail	10
2.1 Définition des critères de l'évaluation	10
2.2 Recherche documentaire.....	11
2.3 Analyse des bases de données	16
2.4 Méta-analyse de l'efficacité des statines en termes de morbi-mortalité	17
2.5 Groupes d'experts et consultation publique	17
Prise en charge des hypercholestérolémies et prévention cardiovasculaire : Etat des connaissances	18
3 Poids épidémiologique et économique du traitement des hypercholestérolémies en France	18
3.1 Prévalence des dyslipidémies en France.....	18
3.2 Marché des statines et place dans les dépenses de l'assurance maladie	19
4 Synthèse des recommandations françaises et internationales	21
4.1 Rappel des recommandations françaises	21
4.2 Recommandations internationales sur la place des médicaments hypolipémiants en prévention cardiovasculaire	26
4.3 Recommandations internationales sur la prise en charge des dyslipidémies	31
4.4 Synthèse.....	32
5 Prise en charge des dyslipidémies en pratique : Données françaises	33
6 Données cliniques sur les traitements hypolipémiants : mise à jour depuis 2005 ...	34
6.1 Données relatives aux règles hygiéno-diététiques	34
6.2 Données relatives aux statines	36
6.3 Données relatives aux autres traitements médicamenteux hypolipémiants.....	40
6.4 Synthèse.....	40
Evaluation comparative des différentes statines en termes d'efficacité, de tolérance et d'efficience	43
7 AMM et avis de la commission de la transparence sur les statines	43
8 Pratiques françaises de prescription des statines : une analyse de bases de données	45

8.1	Description des bases de données exploitées	45
8.2	Analyse de la base EPPM (Etude Permanente de la Prescription Médicale)	47
8.3	Analyse du panel Thalès-Cegedim	49
8.4	Analyse de la base EGB (Echantillon généraliste des bénéficiaires)	53
8.5	Synthèse : Mise en perspective des résultats des trois bases de données	55
9	Données cliniques comparant les différentes statines	57
9.1	Efficacité des statines sur la réduction de la mortalité toutes causes et des événements CV 57	
9.2	Efficacité des statines sur la réduction du LDL-c.....	71
9.3	Tolérance des statines.....	73
10	Données économiques comparant les statines.....	78
10.1	Efficacité des statines en termes de réduction de la morbi-mortalité	78
10.2	Efficacité des statines en termes de baisse du LDL-c	86
10.3	Efficacité des statines en fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient	95
	Discussion et conclusion.....	100
11	Discussion.....	100
11.1	Analyse centrée sur les statines.....	100
11.2	Imperfection des données disponibles et limites de l'évaluation.....	100
11.3	Choix des indicateurs d'efficacité et impact sur les conclusions de l'évaluation	101
11.4	Changement de perspective nécessaire : traiter selon le niveau de risque CV	103
12	Conclusions	104
	Références	107
	Participants	114

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

Préambule : définitions utilisées dans le rapport

Les dyslipidémies comprennent : l'hypercholestérolémie mixte (association d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie), l'hypercholestérolémie isolée (ou pure), l'hypertriglycéridémie isolée, et la cholestérolémie des HDL.

A- Facteurs de risques (FDR)

En 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) distinguait les facteurs de risques à prendre en compte pour calculer le risque cardiovasculaire (CV) des patients, des facteurs de risque associés à une dyslipidémie (1). Le présent rapport est fondé sur ces définitions.

FDR CV à prendre en compte pour calculer le niveau de risque des patients :

- l'âge (50 ans et plus chez l'homme, 60 ans et plus chez la femme),
- les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : Infarctus du myocarde (IDM), ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ; IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin) ;
- un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans,
- une hypertension artérielle (HTA) permanente traitée ou non,
- un diabète de type 2 traité ou non,
- un HDL-c inférieur ou égal à 0,4 g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe.

FDR associés à la dyslipidémie : l'âge, le sexe masculin, l'hérédité CV, le tabagisme y compris celui arrêté depuis moins de 3 ans, l'hypertension artérielle permanente, le diabète de type 2 traité, l'obésité et la sédentarité. D'autres FDR associés à la dyslipidémie en cours d'évaluation étaient également identifiés par l'Afssaps : l'uricémie, l'hyperhomocystéinémie, les paramètres inflammatoires, la lipoprotéine.

Dans ce rapport, sauf mention contraire, la notion de « FDR » regroupera les FDR CV à prendre en compte pour calculer le niveau de risque CV des patients.

B- Niveaux de risque cardiovasculaire

Selon les recommandations de la HAS et de l'Afssaps, les niveaux de risque CV peuvent être définis ainsi :

- Risque faible : aucun facteur de risque² hormis la dyslipidémie ;
- Risque intermédiaire : au moins un facteur de risque en plus de la dyslipidémie ;
- Haut risque : antécédent de maladie coronaire ou vasculaire avérée ou de risques équivalents. Trois catégories de patients sont concernées par cette définition :
 - o Les patients ayant des antécédents de maladie coronaire (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté) et/ou de maladie vasculaire avérés [Accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire (AIT), Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)]
 - o Patients diabétiques de type 2 sans antécédent vasculaire mais avec un haut risque CV défini par une atteinte rénale³ ou au moins deux facteurs de risque : âge (50 ans pour les hommes, 60 pour les femmes) ; antécédents familiaux de risque coronaire précoce, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans, HTA traitée ou non, HDL-c < 0,4 g/l (1 mmol/l) quel que soit l'âge, microalbuminurie (>30 mg/24h).
 - o Patients ayant un risque >20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir des équations de risque, cf. annexe 2).

¹ Les parents au 1^{er} degré comprennent : les parents, les frères et sœurs et les enfants du patient.

² Cf paragraphe 1.1 la liste des FDR à prendre en compte pour calculer le risque CV

³ Définie par une protéinurie > 300 mg/24h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault <60 ml/min

C- Définition des dyslipidémies sur la base de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

Chez le patient sans FDR associé :

- le bilan lipidique est considéré comme normal si : LDL-c <1,6 g/l (4,1 mmol/l), les triglycérides (TG) <1,50 g/l (1,7 mmol/l) et HDL-c >0,4 g/l (1 mmol/l),
- si TG ≥4g/l (4,6 mmol/l), quel que soit le niveau de cholestérol total, on est en présence d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte),
- lorsque le LDL-c >1,6 g/l (4,1 mmol/l), on se trouve en présence d'une hypercholestérolémie.

Chez le patient avec FDR associé, le seuil d'intervention thérapeutique est fonction du risque CV initial du patient.

D- Prévention primaire, secondaire, CV

La prévention primaire concerne tous les patients sans maladie CV d'origine athéromateuse avérée et qui présentent au moins un facteur de risque CV (voir paragraphe 1).

La prévention secondaire concerne les patients avec maladies coronaires et/ou athéromateuses avérées notamment : l'angor stable, instable, l'IDM, l'AVC et l'AOMI à partir du stade II.

Dans ce rapport, le terme de « *prévention CV* » désigne la prévention de la mortalité CV et de la morbidité CV (occurrence des événements CV pour la prévention primaire ou récurrence d'événements CV pour la prévention secondaire).

E- AVC, AIT, infarctus cérébral

Les terminologies utilisées dans la littérature pour désigner les événements vasculaires cérébraux sont variables et ne recouvrent pas toutes les mêmes réalités. Dans ce rapport, les vocables suivants ont été retenus :

- L'infarctus cérébral et l'AIT désignent les accidents ischémiques cérébraux .
- La notion d'AVC comprend : l'infarctus cérébral, l'AIT et l'hémorragie cérébrale.

F- Effet classe

La définition retenue pour l'effet classe dans ce travail est la suivante : pour des molécules à mécanisme d'action identique, on parle d'effet classe lorsqu'il n'est pas possible de les différencier sur leur efficacité.

G- Unités (mmol/L ou g/L)

Suivant leur année de publication, les études cliniques et les recommandations expriment les paramètres lipidiques en mmol/L ou en g/L. L'unité standard a en effet été modifiée au niveau international et le g/L a été remplacé par les mmol/L ces dernières années.

Le rapport présente les unités telles qu'elles sont rapportées dans les articles analysés (parfois les deux unités sont proposées), sans tentative d'harmonisation, excepté dans les encadrés de synthèse où les deux unités seront présentées. Un tableau de concordance g/L / mmol/L est proposé en annexe 3.

Introduction

En 2005, avec près de 150 000 décès, les pathologies CV représentaient 29% de l'ensemble des décès en France, soit la deuxième cause de mortalité dans la population générale après le cancer. Un décès sur quatre chez l'homme était dû à une maladie de l'appareil circulatoire. Chez les femmes, ces pathologies sont la première cause de mortalité en étant responsables de 31% des décès. Parmi les pathologies CV, l'AVC est la première cause de handicaps en France.

Pour beaucoup, les pathologies CV sont dues à l'athérosclérose, phénomène d'obstruction des artères provenant d'une accumulation dans la paroi artérielle des lipides contenus dans le LDL-c et qui aboutit progressivement à l'apparition de symptômes cliniques. Le processus athérosclérotique peut toucher tous les territoires de l'organisme en occasionnant : une AOMI, un AVC, ou une coronaropathie ischémique (de l'angor à l'infarctus) au niveau cardiaque. L'athérosclérose est initiée et entretenue par la présence de facteurs de risques (FDR) CV associés parmi lesquels l'hypercholestérolémie.

Afin de prévenir les décès CV et les handicaps, le dépistage et la prise en charge des FDR ont été accentués depuis le début des années 80. Les modalités de prise en charge des dyslipidémies incluent les règles hygiéno-diététiques (RHD) et des traitements médicamenteux agissant sur les paramètres lipidiques : statines, fibrates, ézétimibe, acide nicotinique, oméga 3 et résines échangeuses d'ions.

La consommation de médicaments hypolipémiants et notamment de statines est devenue une préoccupation de l'assurance maladie à partir du moment où elles ont constitué la première classe de médicaments en montants remboursés et que les analyses de pratiques de prescription ont révélé un écart avec la pratique recommandée, éloignant la population traitée de la population cible initialement identifiée dans les recommandations, les AMM et les avis de la Commission de la Transparence. En parallèle, les prévisions démographiques et épidémiologiques laissent envisager une progression de la demande de soins dans le domaine cardiovasculaire qui pourrait se traduire, entre autres, par un accroissement de la prescription d'hypolipémiants.

Dans un environnement aux ressources limitées, le maintien de l'équilibre entre augmentation du niveau de protection de la population et coût pour la collectivité est un enjeu majeur. Dans ce contexte, ce rapport vise à éclairer la décision publique et professionnelle sur les dimensions d'efficacité et d'efficacité des stratégies thérapeutiques hypolipémiantes selon les objectifs du traitement et les populations concernées.

Méthodologie de l'évaluation

1 Objectifs et champ de l'évaluation

1.1 Demande initiale

En 2008, le ministère de la santé a demandé à la HAS, dans le cadre de sa mission d'évaluation médico-économique, d'examiner les stratégies thérapeutiques efficaces pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie avec un axe prioritaire sur les statines.

1.2 Objectifs du travail

Ce travail d'évaluation vise à préciser la place des statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie et la prévention cardio-vasculaire. Il questionnera leur efficacité et leur efficacité dans le contexte de soins français, compte tenu des stratégies thérapeutiques alternatives existantes. En accord avec la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS réunie en septembre 2008, ce rapport explore les thématiques suivantes :

- Pratiques de prescription et de consommation de statines et mise en perspective avec les bonnes pratiques recommandées, les AMM et les avis de la transparence ;
- Revue des bonnes pratiques recommandées et mise à jour de la littérature clinique depuis 2005 (publication des recommandations Afssaps) : qui est redevable d'un traitement hypolipémiant ? Quel traitement est le plus adapté selon la catégorie de patients ? quelles sont les valeurs cibles à atteindre ?
- Efficacité des stratégies thérapeutiques hypolipémiantes selon les populations et le contexte clinique au travers :
 - d'une revue de la littérature internationale ;
 - de l'élaboration de ratios coût/résultats des stratégies thérapeutiques selon les objectifs du traitement.

1.3 Ce que ce travail n'est pas

Ce travail n'est pas une recommandation de bonnes pratiques cliniques. Si une mise à jour des données cliniques depuis 2005 s'est avérée indispensable à sa réalisation, ce rapport ne constitue pas une actualisation des recommandations pour la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique élaborées par l'Afssaps en 2005 (1).

Ce travail ne constitue pas une réévaluation de classe thérapeutique. Il ne questionnera pas le service Médical Rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités étudiées et ne se prononcera pas sur une potentielle extension/restriction de leurs indications.

1.4 Champ du rapport

Ce rapport abordera la question des hypolipémiants selon deux axes.

Dans un premier temps, le rapport adopte une perspective globale traitant de la prise en charge de la dyslipidémie. Après avoir rappelé le poids de la dyslipidémie et de son traitement en France, il visera à rappeler les traitements recommandés en France et à l'étranger.

Dans un second temps, le travail d'évaluation portera sur la comparaison des statines entre elles sur des critères d'efficacité, de tolérance et d'efficacité.

1.4.1 Pourquoi traiter principalement des statines ?

La question qui est posée à la HAS concerne l'efficacité de l'ensemble des stratégies hypolipémiantes. En accord avec le groupe de travail, ce travail cible essentiellement les statines pour trois raisons principales.

Premièrement, les données épidémiologiques récentes indiquent que l'hypercholestérolémie pure est la plus fréquente des dyslipidémies puisqu'elle représente 75% des dyslipidémies rencontrées dans la population adulte âgée de 35 à 64 ans. Or, il est admis que les statines, par leur mécanisme d'action, sont les molécules les plus efficaces pour baisser le LDL-c. L'HMG-CoA réductase est l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol total. En inhibant spécifiquement, et de façon réversible, l'activité de l'HMG-CoA réductase, les statines diminuent la synthèse du cholestérol total, principalement au niveau hépatocytaire, et stimulent la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL-c circulant.

Deuxièmement, la recherche documentaire préliminaire n'a pas permis d'identifier de travaux majeurs justifiant le ré-examen des autres stratégies thérapeutiques. Dans ces conditions, la comparaison des statines aux autres stratégies thérapeutiques en termes de coût et d'efficacité a paru inopportune. Il a semblé en revanche important au groupe de travail qu'un état des connaissances soit réalisé et que la place des autres thérapeutiques hypolipémiantes dans les recommandations soit rappelée.

Troisièmement, soulignons la place prépondérante des statines dans les dépenses de l'assurance maladie et les préoccupations du demandeur à leur rencontre.

1.4.2 Thématiques non traitées

En accord avec le groupe de travail, les hypercholestérolémies familiales et les hypertriglycéridémies pures ne sont pas traitées dans ce rapport.

Par ailleurs, les populations nécessitant une prise en charge particulière du fait de leur profil clinique n'ont pas été traitées spécifiquement dans ce travail. Il s'agit :

- Des femmes enceintes ;
- Des populations atteintes du VIH ;
- Des patients atteints d'insuffisance rénale chronique ;
- Des patients présentant une sitostérolémie homozygote.

Enfin, l'observance des traitements médicamenteux n'a pas été traitée spécifiquement dans ce rapport. Si ce paramètre est un élément important de la mesure de l'efficacité, la disponibilité et la qualité des données (données déclaratives) ne nous ont pas permis de développer ce point de manière rigoureuse.

2 Méthode de travail

2.1 Définition des critères de l'évaluation

2.1.1 Critères d'efficacité

Le critère principal d'efficacité clinique des traitements hypolipémiants défini par la HAS est la mesure de la mortalité toutes causes. La réduction de la mortalité toutes causes représente l'objectif thérapeutique principal dans le cadre de la décision médicale individuelle comme dans une approche de santé publique; de plus il s'agit d'un critère intégratif qui tient compte à la fois des effets bénéfiques et délétères graves du traitement. La réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires est analysée en critère secondaire, ces événements spécifiques étant insuffisamment documentés dans les essais disponibles et selon des méthodologies hétérogènes.

Dans une perspective de cohérence avec les données disponibles et avec la pratique clinique, l'analyse complémentaire d'un critère intermédiaire d'efficacité biologique, mesuré par la réduction du LDL-c, se justifie pour plusieurs raisons :

- les intitulés des AMM spécifient et distinguent les indications cliniques des indications biologiques des statines ;
- la maîtrise du taux de LDL-c en est un indicateur largement relayé par les recommandations françaises et internationales. Presques toutes les recommandations internationales définissent des seuils de LDL-c à atteindre en fonction du niveau de risque CV des patients ;
- la baisse du LDL-c constitue, en pratique quotidienne, la cible immédiate du traitement médicamenteux hypolipémiant. Ce paramètre est facilement mesurable et son suivi est facilité par la réalisation de bilans lipidiques réguliers ;
- une corrélation statistique entre la baisse du LDL-c et la réduction des événements CV a été démontrée (2,3), même si la réduction du LDL-c n'explique qu'en partie l'efficacité en termes de morbi-mortalité.

2.1.2 Critères de tolérance

Les critères de tolérance associée aux statines documentés sont : la survenue d'événements indésirables sévères (rhabdomyolyses et élévations des CPK principalement) ; la survenue de cancers.

2.1.3 Critères d'efficacité

Le critère d'efficacité met en regard le bénéfice apporté par une action ou un produit de santé et les ressources qui sont nécessaires. Chaque action ou produit de santé se voit ainsi attribuer un coût par unité de résultat obtenu.

Les principaux critères d'efficacité documentés dans la revue de la littérature sont les coûts par unité de résultat final obtenu (année de vie gagnée, événement évité, année de vie gagnée ajustée sur la qualité).

Dans une approche complémentaire et en cohérence avec l'évaluation comparative de l'efficacité biologique des différentes statines, l'analyse du coût au regard de la baisse attendue du LDL-c sera proposée et discutée.

2.2 Recherche documentaire

2.2.1 Sources d'informations

Bases de données bibliographiques consultées :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- EMBASE (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- Banque de Données Santé Publique (École des hautes études en santé publique, France) ;
- *NHS Economic Evaluation Database* (University of York, Royaume-Uni).

Autres sources :

- *The Cochrane Library* (Royaume-Uni) ;
- Sites d'organismes publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique (annexe 6) ;
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (annexe 6) ;
- Bibliographie des experts et bibliographie des articles et documents sélectionnés.

2.2.2 Stratégie et résultats de la recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet. La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées. Le Tableau 1 présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Pascal et Embase. Les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans le tableau. En complément, tout au long du projet et jusqu'à fin mai 2009, une veille bibliographique a été réalisée sur la base de données Medline, à partir des équations détaillées dans le Tableau 1. Les résultats de cette veille sont inclus dans le tableau.

Tableau 1. Stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Traitement par les statines			
Recommandations		01/2005 - 05/2009	E+M+P : 165
Etape 1	hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor OR dérivé de la statine OR amlodipine plus atorvastatin OR atorvastatin OR cerivastatin OR dalvastatin OR ezetimibe plus simvastatin OR fluidostatin OR pitavastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR simvastatin)/de OR (statin* OR rosuvastatin OR simvastatin OR pravastatin OR atorvastatin OR fluvastatin)/ti		
ET			
Etape 2	(recommendation OR practice guideline OR practice guidelines as topic OR guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development OR consensus conference OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences as topic, NIH)/de OR (guideline OR practice guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de document OR (recommendation* OR guideline*)/ti OR (consensus conference* OR consensus statement*)/ti, ab		
Essais contrôlés randomisés		01/2005 - 05/2009	M : 885
Etape 3	(hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR simvastatin OR pravastatin)/de majoré OR (statin* OR atorvastatin OR rosuvastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin)/ti		
ET			
Etape 4	random*/ti OR (random allocation OR double-blind method OR single-blind method)/de OR randomized controlled trial/type de publication		
Données économiques sur le traitement par les statines			
Tous types d'études		01/2005 - 05/2009	E+M+P : 216
Etape 5	((hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor OR dérivé de la statine OR amlodipine plus atorvastatin OR atorvastatin OR cerivastatin OR dalvastatin OR ezetimibe plus simvastatin OR fluidostatin OR pitavastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR simvastatin)/de OR (statin* OR statin* OR atorvastatin OR rosuvastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin)/ti) AND (('costs and cost analysis'! OR cost allocation OR cost-benefit analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR cost sharing OR health care costs OR direct service costs OR drug cost* OR hospital cost*! OR health expenditures OR health economics OR economic evaluation OR cost effectiveness analysis OR cost minimization analysis OR cost		

Efficacité et efficacité des hypolipémiants
Une analyse centrée sur les statines

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Traitement par les statines		
OU Etape 6	utility analysis OR health care cost! OR health care financing OR pharmacoconomics!)/de OR (cost* OR pharmaco-economic*)/ti)	
	(hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors/economics/de OR [hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor OR amlodipine plus atorvastatin OR atorvastatin OR cerivastatin OR dalvastatin OR ezetimibe plus simvastatin OR fluvastatin OR pitavastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR simvastatin)/(disease management OR pharmacoconomics)/de)	
Traitement par les hypolipémiants autres que les statines		
Essais contrôlés randomisés		
	01/2005 – 05/2009	M : 176
Etape 7	((cholestyramine OR niacin OR nicotinic acids OR clofibrac acid OR fatty acids, omega-3)/de OR ezetimibe/substance name OR (ezetimibe OR clofibrate OR bezafibrate OR ciprofibrate OR gemfibrozil OR fenofibrate OR fibrates* OR niacin OR nicotinic acid* OR cholestyramin* OR colestyramin* OR omega 3*)/ti)	
ET Etape 8	(hypercholesterolemia OR hyperlipidemias OR hypertriglyceridemia OR coronary artery disease OR cardiovascular diseases OR anticholesteremic agents OR antilipemic agents)/de OR (lipid* OR cholesterol* OR hyperlipid* OR hypercholesterol*)/ti, ab OR (hypolipidemic* OR hypolipemic* OR antilipidemic* OR antilipemic* OR antilipidemic* OR anti-lipemic* OR hypocholesterolemic* OR anticholesterolemic* OR anti-cholesterolemic*)/ti	
ET Etape 4 SAUF	Etape 3	
Données économicques sur les autres stratégies de prise en charge de l'hypercholestérolémie		
Tous types d'études		
	01/2000 – 08/2008	M : 155
Etape 9	((cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health)/de OR economics/sous-de OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti, ab) AND (hypercholesterolemia/(drug therapy OR prevention and control OR diet therapy OR therapy)/de OR hyperlipidemia/(drug therapy OR prevention and control OR diet therapy OR therapy)/de OR (hyperlipid* OR hypercholesterol* OR dyslipidemi*)/ti) NOT (hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR simvastatin OR pravastatin)/de OR hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors/pharmacological action OR (rosuvastatin OR fluvastatin)/substance name OR (statin* OR atorvastatin OR rosuvastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin)/ti)	
OU Etape 10	((cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health)/de OR economics/sous-de OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti, ab) AND (anticholesteremic agents OR antilipemic agents OR cholestyramine OR niacin OR nicotinic acids OR clofibrac acid OR fatty acids, omega-3)/descripteur OR (ezetimibe OR	

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Traitement par les statines		
	ezetimibe-simvastatin combination)/substance name OR (anticholesteremic agents OR antilipemic agents)/pharmacological action OR (ezetimibe OR niacin* OR nicotinic acid* OR cholestyramin* OR colestyramin* OR omega 3* OR hypolipidemic* OR hypolipemic* OR antilipidemic* OR antilipemic* OR anti-lipidemic* OR antilipemic* OR hypocholesterolemic* OR anticholesterolemic* OR anti-cholesterolemic*/ti) NOT (hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors OR simvastatin OR pravastatin)/de OR hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors/pharmacological action OR (rosuvastatin OR fluvastatin)/substance name OR (statin* OR atorvastatin OR rosuvastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin)/ti)	
OU		
Etape 11	((cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health)/de OR economics/sous-de OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti, ab) AND ((diet/de ET (hyperlipidemias OR hypercholesterolemia)/de OR (diet*/ti ET (hyperlipidemi*OR hypercholesterolemi*)/ti))	
OU		
Etape 12	((cost allocation OR cost-benefit analysis OR costs and cost analysis OR cost control OR cost savings OR cost of illness OR health care costs OR economics, medical OR social security OR insurance, health)/de OR economics/sous-de OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti, ab) AND (((exercise therapy OR exercise)/de OR (exercise* OR sport*)/ti) ET ((hyperlipidemias OR hypercholesterolemia)/de OR (hyperlipidemi* OR hypercholesterolemi* OR cholesterol*)/ti))	

* troncature ; E : Embase ; M : Medline ; P : Pascal ; !: le descripteur est considéré avec tous ses termes spécifiques
ti : title ; ab : abstract ; de : descriptor

2.2.3 Critères de sélection de la littérature

► Sélection des recommandations

La recherche documentaire menée entre 2005 et 2009 a permis d'identifier 165 recommandations françaises, internationales ou conférences de consensus sur des thématiques cardio-vasculaires. Face à cette abondance de littérature et parce que les chapitres sur la mise à jour des recommandations n'ont pas vocation à être exhaustifs, mais à dégager les principales stratégies thérapeutiques recommandées dans la littérature, une sélection des publications a été opérée.

Les critères de sélection sont les suivants :

- recommandations ayant traité de la place des traitements médicamenteux hypolipémiants et notamment des statines ;
- recommandations émanant des agences d'évaluation des technologies de santé européennes: ces travaux ont été privilégiés car la méthode d'élaboration des recommandations de ces instances est homogène et similaire à celle employée par la HAS ;
- recommandations émanant des plus importantes sociétés savantes internationales (notamment l'American Heart Association – AHA) impliquées dans la thématique cardio-vasculaire.

► Sélection des études cliniques pour la mise à jour des données depuis 2005

Concernant les statines, les critères de sélection des essais contrôlés randomisés publiés depuis 2005 ont été :

- Comparateur : rien, placebo ou autre statine
- Durée supérieure à 28 jours
- Critère de jugement principal en morbi-mortalité

Concernant les autres hypolipémiants, la recherche documentaire s'est limitée aux essais contrôlés randomisés et a permis d'identifier 176 références entre 2005 et 2009. La sélection des publications a été opérée selon les critères suivants :

- Essais contrôlés vs placebo ou comparateur actif,
- Critère de jugement principal en morbi-mortalité;
- Nombre de patients inclus > 300⁴.

► Sélection des études économiques

La recherche documentaire a concerné l'évaluation économique de l'ensemble des traitements hypolipémiants. A partir des abstracts identifiés, 75 études ont été commandées⁵ et soumises aux critères d'inclusion suivants :

- Comparaison de stratégies de prise en charge de l'hypercholestérolémie (la comparaison entre plusieurs stratégies thérapeutiques de prévention des maladies CV de type arrêt du tabagisme, traitement de l'hypertension, aspirine n'a pas été retenue) ;
- Comparaison à un placebo ou à un comparatif actif (molécules de la même classe ou d'une autre classe thérapeutique) ;
- Etudes fondées sur des données d'efficacité biologique (pour le chapitre sur le traitement de l'hypercholestérolémie) ou clinique (pour le chapitre sur la prévention CV) de bon niveau de preuve⁶ ;
- Evaluations respectant les bonnes pratiques médico-économiques édictées par le collège des économistes de la santé en France et par Michael Drummond à l'international (4), notamment : une comparaison d'au moins deux alternatives, la prise en compte conjointe des coûts, des bénéfices et de l'efficacité de l'intervention, la présentation des ratios sous la forme d'un coût par année de vie gagnée ou d'un coût par Qaly ou d'un coût par baisse du LDL-c (cf. grille d'analyse en annexe 7).

Les revues de la littérature de bonne qualité méthodologique ont également été retenues, notamment quand elles incluaient les études antérieures à 2005 qui n'ont pas été recherchées dans la stratégie de recherche documentaire de la HAS.

Les études exclues au final l'ont été pour les raisons suivantes :

- Comparaison de stratégies autres que les stratégies de prise en charge des hypercholestérolémies
- Qualité méthodologique insuffisante
- Absence d'évaluation économique
- Articles concernant l'efficacité des autres hypolipémiants (exclus au final puisque le présent rapport a été orienté sur les statines)

La veille documentaire réalisée tout au long de l'élaboration de ce rapport a permis d'intégrer des références nouvelles jusqu'en avril 2010.

⁴ Ce nombre a été défini en interne entre les chefs de projet et le groupe de travail. Il permettait de limiter le nombre d'articles présentés en ne retenant que ceux disposant d'un haut niveau de preuve.

⁵ Les critères d'exclusion sur abstracts étaient les suivants : étude non ciblée sur la prise en charge des patients hypercholestérolémiques et absence d'évaluation économique de type coût/résultats.

⁶ Pour le chapitre sur la prévention de la mortalité toutes causes et des événements CV, seules les études fondées sur des ECR avec critère de jugement clinique ont été incluses. Les études fondées sur des essais avec critère intermédiaire biologique et ayant modélisé les événements finals évités à partir de ce critère intermédiaire n'ont pas été retenues.

2.3 Analyse des bases de données

Afin d'objectiver les différences avec les bonnes pratiques recommandées, un état des lieux des pratiques libérales de prescription et de consommation sur des achats en officines de ville des traitements médicamenteux hypolipémiants a été réalisé. Pour cela trois bases de données ont été interrogées : l'étude permanente de la prescription médicale (données EPPM – IMS), la base de données Thalès-Cegedim et l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie.

Les trois bases de données, accessibles par la HAS⁷, ont été choisies pour leur complémentarité et leur représentativité.

- Si la base EPPM-IMS permet d'avoir un regard ponctuel transversal sur les prescriptions d'hypolipémiants, elle ne permet pas d'analyser finement ces prescriptions selon le profil des patients par exemple ;
- Dans ce contexte, la base Thalès-Cegedim apporte un éclairage analytique sur les pratiques libérales de prescription médicale en ville en permettant le suivi longitudinal d'une cohorte de patients. Elle permet en outre de connaître les diagnostics associés aux prescriptions de statines ;
- Enfin, la base de données de l'assurance maladie (SNIR-AM) permet d'analyser les consommations de soins au cours du temps et constitue ainsi un complément de l'analyse précédente des prescriptions médicales.

Notons toutefois qu'aucune de ces trois bases ne permet d'avoir des informations sur les paramètres lipidiques et donc sur l'atteinte des objectifs thérapeutiques en termes de LDL-c (aucune base de donnée en France ne renseigne ces données de manière systématique, seule une enquête ad-hoc permettrait d'obtenir cette information). Par ailleurs, aucune donnée issue de l'hospitalisation publique sur la prescription de statines et d'examen complémentaires n'est disponible : nous ne disposons donc pas de données relatives aux patients suivis par des médecins hospitaliers, ni de données relatives aux prescriptions à la sortie de séjours hospitaliers pour événements CV aigus (IDM, AVC...).

Concernant les médicaments génériques, l'EPPM et le panel Thalès permettent d'identifier les prescriptions des statines sous forme de princeps ou de génériques mais ne permettent pas d'identifier les substitutions réalisées par les pharmaciens lors de la dispensation. Cette information n'a pas été analysée dans l'EGB.

2.4 Méta-analyse de l'efficacité des statines en termes de morbi-mortalité

En 2009, les données d'efficacité disponibles à l'exception des études IDEAL, PROVE-IT et TNT, ne permettent pas la comparaison des statines entre elles en termes d'efficacité puisqu'elles ont toutes raisonné par rapport à un placebo ou rien. Afin de réunir toutes les données d'efficacité absolue des statines en prévention cardio-vasculaire et d'estimer l'impact de ces molécules sur l'incidence de la mortalité toutes causes et celle des événements cardio-vasculaires, une méta-analyse des essais cliniques publiés a été réalisée. Sa méthodologie précise et ses résultats sont présentés en annexes 14 et 15.

2.5 Groupes d'experts et consultation publique

2.5.1 Groupes d'experts

La méthodologie de la HAS se fonde classiquement sur l'avis critique d'un groupe de travail et d'un groupe de lecture constitués à partir de noms fournis par les sociétés savantes concernées par le thème. La composition des groupes est précisée en fin de rapport.

⁷ La mise à disposition des données EPPM par IMS et des données Thalès par Cegedim font l'objet d'un marché public entre la HAS et ces sociétés.

Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 15 experts a été réuni afin de discuter du document élaboré par la HAS à partir de la revue de la littérature et de proposer des conclusions. Une fois finalisé, le document a été soumis à un groupe de lecture de 36 personnes, extérieur au groupe de travail, qui a apprécié la qualité du rapport sur le fond et la forme. Les commentaires et suggestions du groupe de lecture ont été discutés au cours d'une ultime réunion avec le groupe de travail et intégrés dans la dernière version du rapport.

2.5.2 Consultation publique

A l'issue de l'intervention des groupes de travail et de lecture, la dernière étape d'élaboration de cette évaluation a consisté en une consultation publique du rapport sur internet entre novembre 2009 et janvier 2010. Elle avait pour objectif de recueillir les avis et attentes de l'ensemble des acteurs concernés par le thème de l'efficacité et de l'efficacité des statines.

Le nombre de participant est limité (10 personnes). Leurs réponses sont synthétisées en annexe 17, mais on peut retenir un accord général sur le manque de lisibilité de la première version du document et un manque de cohérence apparent entre les différents indicateurs mobilisés dans l'évaluation. De plus, le manque d'explications sur les choix méthodologiques effectués, sur la démarche et sur les débats qui se sont tenus au sein du groupe de travail, rendait certaines conclusions peu compréhensibles.

Sur la base de ces critiques, le document initial a été entièrement restructuré, avec un plan distinguant clairement la problématique de la place de la classe des statines dans la prise en charge de la dyslipidémie d'une part, et de la comparaison des différentes statines entre elles d'autre part. Par ailleurs, des explications ont été apportées à différents niveaux, mais plus particulièrement pour mieux expliciter l'articulation entre les événements cardiovasculaires et le critère biologique de réduction du LDL-c. Enfin, un chapitre de discussion a été ajouté afin d'assurer la transparence sur les choix méthodologiques faits et les limites de ce travail.

2.5.3 Validation finale

La version finale du document a fait l'objet d'un circuit de validation interne auprès de la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP), de la commission de la transparence (CT) et du Collège de la HAS.

Prise en charge des hypercholestérolémies et prévention cardiovasculaire : Etat des connaissances

L'objet de ce chapitre est dans un premier temps de faire le point sur le poids épidémiologique et économique des dyslipidémies en France. Les dyslipidémies comprennent : l'hypercholestérolémie mixte (association d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie), l'hypercholestérolémie isolée (ou pure), l'hypertriglycéridémie isolée, et la cholestérolémie des HDL.

Dans un second temps, une revue des recommandations françaises et internationales sur la prise en charge des dyslipidémies sera proposée, complétée par une recherche des données cliniques publiées depuis 2005 pour chaque stratégie thérapeutique disponible.

1 Poids épidémiologique et économique du traitement des hypercholestérolémies en France

1.1 Prévalence des dyslipidémies en France

Une étude épidémiologique transversale a évalué la prévalence des dyslipidémies en France et l'a comparée aux données obtenues par une précédente étude épidémiologique menée 10 ans auparavant (5). Il s'agit de l'étude Mona Lisa dont les inclusions ont eu lieu de 2006 à 2007 (6) et qui portait sur une population d'hommes et de femmes âgés de 35 à 74 ans. Les sujets ont été tirés au sort sur les listes électorales, avec une stratification sur le sexe, l'âge et la taille des communes. Au total, 4800 sujets âgés de 35 à 74 ans ont été inclus dans l'étude à Strasbourg, Toulouse et Lille dont 3600 personnes âgées de 35 à 64 ans (classe d'âge retenue pour la première étude). Le recueil des données a été réalisé dans un centre de santé, à l'hôpital ou au domicile du sujet grâce à un questionnaire et à la réalisation de mesures standardisées : poids, taille, tour de taille, tour de hanches, mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, prélèvement biologique à jeun afin de doser le cholestérol total, le HDL-c, le LDL-c, les triglycérides (TG).

- L'hypercholestérolémie a été définie par un LDL-c > 4,1 mmol/L (1,6 g/L), l'hypertriglycéridémie par des TG > 2,3 mmol/L (2 g/L) et une faible HDLémie par un HDLc < 1,05 mmol/L (0,4 g/L) chez les hommes et HDLc < 1,3 mmol/L (0,5 g/L) chez les femmes.
- La prévalence de l'hypercholestérolémie a été mesurée à partir des patients ayant un LDL-c supérieur à 4,1 mmol/L, ou un cholestérol total (CT) supérieur à 6,45 mmol/L (2,5 g/L) en cas de TG supérieurs à 4,56 mmol/L (4 g/L), ou des patients traités par hypolipémiant (dans ce cas, les auteurs ont fait l'hypothèse que le traitement médicamenteux hypolipémiant était prescrit à bon escient c'est à dire à des patients hypercholestérolémiques).

En 2006-2007, selon les données de l'enquête Mona Lisa, la dyslipidémie concernerait 48% de la population adulte française âgée de 35 à 64 ans. La prévalence de l'hypercholestérolémie était de 36,9% [IC 95% : 35,3 – 38,4] des adultes âgés de 35 à 64 ans, soit 9,1 millions de personnes (5) : 27,5% de la population présentait une hypercholestérolémie pure, 3,1% une hypercholestérolémie mixte, 4,1% une hypercholestérolémie associée à une faible cholestérolémie des HDL et 1,8% de la population présentait les trois anomalies lipidiques. L'hypertriglycéridémie pure concernait 2,4% de la population des 35-64 ans.

La moitié de la population étudiée (51,5%) ne présentait aucune forme de dyslipidémie et 12,5% des personnes incluses étaient sous traitement hypolipémiant. Chez ces derniers, la moyenne du LDL-c était de 3,35 mmol/L (erreur standard : +/- 0,05) (1,3 g/L +/- 0,02), celle des TG de 1,71 mmol/L (erreur standard : +/-0,05) (1,5 g/L +/- 0,04) et celle du CT de 5,47 mmol/L (erreur standard : +/-0,05) (2,12 g/L +/- 0,02). Ces chiffres dans la population non traitée étaient respectivement de 3,64 mmol/L +/-0,02, 1,33 mmol/L +/- 0,02 et 5,7 mmol/L +/-0,02.

- La comparaison des données 2006-2007 aux données obtenues 10 ans auparavant a révélé (5) :
- une tendance à la baisse de la prévalence de l'hypercholestérolémie : en 1996-1997, elle était de 41,7% des 35-64 ans (différence statistiquement significative, $p = 0,001$) ;
 - une légère augmentation de la proportion de patients traités, 12,5% vs 10,4% en 1996-1997, ($p = 0,004$) associée à une évolution des traitements médicamenteux : en 1996-97, 33,7% des patients traités l'étaient avec des statines contre 71,8% en 2006-2007. A l'inverse, en 1996-97, 54,1% des traitements étaient des fibrates contre 16,8% en 2006-2007 ;
 - une réduction significative ($p = 0,001$) des valeurs de LDL-c pour les deux sexes : -5,7% sur les 10 ans (-6,3% chez les hommes et -5,1% les femmes), ainsi que des valeurs du CT ;
 - une augmentation significative des valeurs de TG pour les deux sexes (+7,8% sur l'ensemble de la période pour les deux sexes, +7,2% pour les hommes, +8,7% pour les femmes, $p = 0,001$). Pour les deux sexes, les valeurs de TG étaient de 1,31 mmol/l (+/- 0,02) en 1996-1997 et 1,38 mmol/l (+/- 0,02) en 2006-2007.

1.2 Marché des statines et place dans les dépenses de l'assurance maladie

En France, les hypolipémiants disponibles sur le marché sont :

- Les statines : la simvastatine princeps et générique, la pravastatine princeps et générique, la fluvastatine princeps et générique⁸, l'atorvastatine et la rosuvastatine
- Les statines en association à doses fixes : simvastatine + ézetimibe, pravastatine + acide acétylsalicylique, atorvastatine + amlodipine
- Les fibrates : fénofibrate princeps et générique, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate princeps et génériques
- L'acide nicotinique
- Les résines échangeuses d'ions : colestyramine
- Les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol total : ézetimibe
- Les omega 3
- Autres hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants : tiadénol

1.2.1 Le marché des hypolipémiants en France

Les données GERS en ville correspondent aux ventes des grossistes répartiteurs aux officines et aux ventes directes des industriels adhérents aux officines. En 2008, le chiffre d'affaire (CA) TTC annuel des hypolipémiants, toutes classes confondues, était de 1,6 milliards d'euros.

Les statines, toutes molécules confondues, représentent la plus forte part de ce marché (85%) avec un montant de 1,4 milliards d'euros, équivalent à celui de 2007. Comme en 2007, la part de marché de l'atorvastatine restait la plus importante en 2008 avec 38 % du CA TTC annuel. La rosuvastatine et la fluvastatine maintenaient leur part de marché (18% et 6%), contrairement à la simvastatine et à la pravastatine qui ont amorcé une décroissance en 2008 (12 et 14% du CA TTC total). Le nombre mensuel de boîtes vendues en 2008 variait entre 3,3 et 5 millions.

En 2008, les fibrates réalisent un CA TTC d'un montant 107 millions d'euros (6,6% du marché). Les autres médicaments hypolipémiants (résines échangeuses d'ions, oméga 3,...) représentent un CA TTC d'un montant de 140 millions d'euros.

1.2.2 Place des hypolipémiants dans les dépenses d'assurance maladie

En 2008, les hypolipémiants représentent, en montant remboursé, un total de près de 1 milliard d'euros (base Médicam 2008).

⁸ La fluvastatine dispose d'une forme générique depuis août 2008. Aussi, ces spécialités n'ont pas été prises en compte dans l'ensemble du rapport et notamment dans l'analyse des bases de données. Néanmoins, elles ont été prises en compte dans la partie médico-économique.

De manière générale, depuis 2005, l'assurance maladie observe une baisse des dépenses pour l'ensemble des médicaments hypolipémiants (-3,2% en 2006, -3,9% en 2007), excepté pour la classe des « *régulateurs lipidiques en association avec d'autres régulateurs lipidiques* » (spécialité associant la simvastatine à l'ézétimibe : EZETROL[®]) qui faisait partie en 2007, des 10 classes ayant le plus contribué à la croissance des dépenses de médicaments remboursables, enregistrant un taux de croissance 2006-2007 de 152,5% et une contribution de 0,25 point sur une croissance totale de 3,6 points.

La classe des statines représente 76% du montant total remboursé des hypolipémiants en 2008 pour un montant de 761 millions d'euros. Plus globalement, il s'agit de l'un des principaux postes de dépenses de médicaments remboursables par l'assurance maladie depuis le début des années 2000. Les taux de croissance des traitements médicamenteux par statines avaient atteint +16% en 2003, +14% en 2004 et les dépenses pour l'assurance maladie étaient de l'ordre du milliard d'euros annuel.

Dès 2006 toutefois, le « déclin » des statines s'est amorcé : pour la première fois en 2006, les dépenses de statines ont baissé de 4,4%. En 2007, les statines étaient la classe ayant la contribution négative la plus importante à la croissance des dépenses de médicaments par l'assurance maladie (-0,8 point de croissance). Cette décroissance en valeur ne s'expliquait pas par une baisse des volumes de prescriptions puisque ces dernières avaient augmenté entre 2005 et 2006 (+5,3%) et n'avaient pas diminué entre 2006 et 2007 même avec l'arrivée de nouveaux conditionnements trimestriels. Ce sont les premiers effets des actions de maîtrise médicalisée des dépenses de l'assurance maladie (*cf. infra*) et l'arrivée sur le marché des génériques de la simvastatine et de la pravastatine dès 2005 qui expliquent en grande partie la baisse des dépenses.

Pour les mêmes raisons de pénétration du marché par les génériques, les fibrates se retrouvaient en 2007 en 4^e position des classes ayant contribué négativement à la croissance des dépenses de médicaments par l'assurance maladie, avec -0,14 point. En 2008, ils représentent 6% des montants remboursés des hypolipémiants et se classent ainsi comme la seconde classe la plus remboursée après les statines avec un montant de 58 millions d'euros.

1.2.3 Les actions de l'assurance maladie pour une maîtrise médicalisée des dépenses

L'accroissement des traitements médicamenteux par statines au début des années 2000 a conduit l'assurance maladie à développer, depuis 2005, des actions de maîtrise médicalisée des dépenses visant à mieux utiliser les traitements médicamenteux hypolipémiants (7). Il s'agit d'un accord entre l'assurance maladie et les médecins libéraux prévoyant une diminution ou une moindre croissance des prescriptions de statines et le développement de la prescription de génériques. Un premier bilan de ces actions a été réalisé début 2008 et a révélé un ralentissement de la consommation et de l'instauration des traitements médicamenteux et une économie estimée à près de 390 millions d'euros depuis 2005. Pour autant, l'assurance maladie dans son point d'information du 5 juin 2008 (7), indique que des marges de progression existent encore en termes de :

- prescription de génériques ;
- prescription de faibles dosages en instauration de traitement médicamenteux : les dosages à 10 mg représentaient moins de 3% des instaurations de traitement médicamenteux en 2007 alors qu'ils devaient être privilégiés selon les recommandations de l'Afssaps en 2005 (1).

Face à ces constats, l'assurance maladie a souhaité réaffirmer les recommandations de 2005 dans un point d'information du 5 juin 2008 articulé autour de 3 messages :

- privilégier les RHD en première intention pour les patients ayant un faible taux de LDL-c et/ou un faible risque CV ;
- en seconde intention, l'instauration de traitement médicamenteux doit privilégier les dosages les plus faibles, adaptés aux besoins des patients : d'après l'assurance maladie, dans la plupart des cas, les dosages à 10 mg sont suffisants ;
- les prescripteurs doivent privilégier les produits génériques qui ne représentaient en 2008 que 35% des instaurations de traitement médicamenteux tous dosages confondus (contre 50% en 2005) alors que les deux molécules les plus prescrites ne disposaient pas de génériques (atorvastatine : 30% des nouveaux traitements médicamenteux ; et rosuvastatine : 25% des nouveaux traitements médicamenteux).

1.2.4 Des perspectives d'évolution des prescriptions à la hausse?

Plusieurs raisons d'ordre démographique, épidémiologique ou thérapeutique laissent penser que la demande de soins des ménages dans le domaine cardiovasculaire pourrait encore progresser dans les années à venir (8) se traduisant par un maintien voire une augmentation des volumes de prescription des hypolipémiants.

- Evolution de la pyramide des âges : d'ici 2050 la population française devrait s'accroître de 9 millions d'habitants et son âge moyen devrait encore augmenter (part croissante des plus de 60 ans dans la population totale). Or, une étude sur les prescriptions de statines réalisée en Ile de France a montré que le taux de prescription de statine pour les femmes de moins de 55 ans était inférieur à 10 pour 1000 habitants alors qu'il était supérieur à 42 pour 1000 chez les femmes de plus de 55 ans. Ces chiffres étaient respectivement de 24/1000 et de 69/1000 pour les hommes (9).
- Les modèles épidémiologiques prévoient une croissance des cas d'obésité et de diabète de type 2 dans les années à venir. Ces profils de patients sont exposés aux dyslipidémies ce qui peut générer une augmentation des prescriptions des statines.
- La prise en charge des dyslipidémies s'améliore avec le temps mais les études épidémiologiques CEPHEUS, Mona Lisa et Reality présentées précédemment ont indiqué qu'une part importante de patients n'était pas encore traitée ou n'avait pas encore atteint sa valeur cible biologique (VCB). La CNAMTS, dans son point d'information du 5 Juin 2008 (7) reconnaît par ailleurs qu'un plus grand nombre de diabétiques devrait bénéficier de traitement médicamenteux par statines et que le niveau de protection CV global des patients à risque élevé doit être encore amélioré.
- Les résultats de nouveaux essais cliniques menés dans des situations pathologiques différentes des premiers essais (Ex : essai Jupiter) pourraient également conduire à un élargissement des indications des hypolipémiants et donc des prescriptions.

2 Synthèse des recommandations françaises et internationales

2.1 Rappel des recommandations françaises

2.1.1 Prise en charge du patient dyslipidémique. Recommandation Afssaps 2005

En Mars 2005, l'Afssaps a publié des recommandations relatives à la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique (1). Ce travail constitue le point de départ de l'évaluation de la HAS et servira de référence tout au long de ce rapport. Ses principales conclusions sont synthétisées ci-dessous et illustrées dans le schéma repris du document Afssaps.

► **Dépistage de la dyslipidémie et évaluation du risque cardiovasculaire**

- Le dépistage repose sur l'exploration des anomalies lipidiques (EAL) qui détermine les concentrations de CT, TG, HDL-c et LDL-c.
- en l'absence d'outil de mesure du risque CV validé en France, une simple addition des facteurs de risque présents chez le patient reste adaptée à la pratique quotidienne (accord professionnel). Elle permet de définir trois niveaux de risque : faible, intermédiaire, haut (accord professionnel).

► **Objectifs thérapeutiques et schéma général de prise en charge**

- L'abaissement des concentrations sériques de LDL-c est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention CV par le traitement hypolipémiant (Grade A). Cinq niveaux de LDL-c définis par accord professionnel sont ciblés par cette intervention (voir schéma page suivante).
- Tout patient ayant un LDL-c >1,6 g/l (4,1 mmol/l), ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque CV, doit bénéficier d'une prise en charge diététique. Cette dernière doit être associée à la correction des autres facteurs de risques CV.
- En prévention primaire à risque CV faible : le traitement diététique doit être proposé en monothérapie pendant au moins 3 mois et sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. Si l'objectif n'est pas atteint au-delà des 3 mois, un traitement médicamenteux doit être instauré.
- Pour le patient à haut risque CV : le traitement médicamenteux doit être instauré le plus tôt possible (Grade B) associé à la prise en charge diététique et la correction des autres facteurs de risque.

► **Traitements médicamenteux recommandés dans le cas de l'hypercholestérolémie**

- Il est recommandé de prescrire les traitements ayant démontré leur efficacité sur des événements cliniques plutôt que sur des événements biologiques.
- Dans l'hypercholestérolémie pure ou mixte, les statines ayant démontrées leur efficacité sur des preuves cliniques (morbi-mortalité) sont le traitement de première intention (Grade A).. Les autres traitements médicamenteux (résines, ézetimibe, fibrates, acide nicotinique) sont recommandés en seconde intention ou dans les circonstances suivantes : intolérance aux statines, association d'un LDL-c <1g/l (2,6 mmol/l), de triglycérides élevés et d'un HDL-c bas.

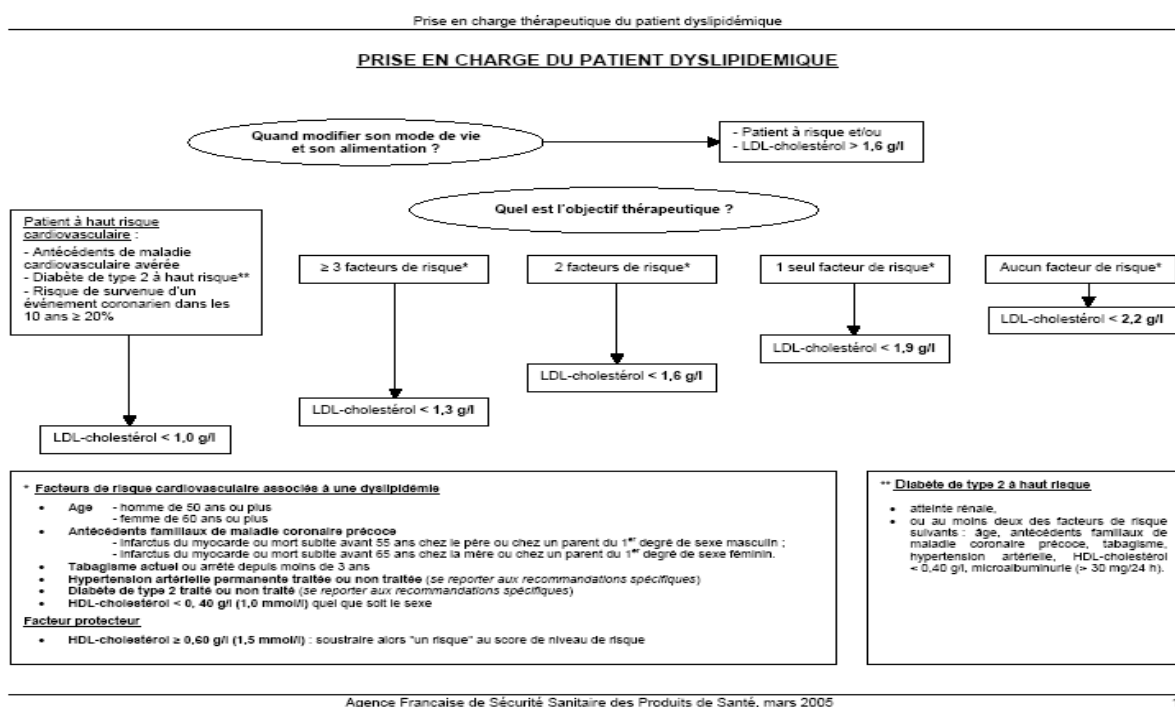
► **Stratégies thérapeutiques à appliquer avec prudence**

- L'Afssaps a insisté sur le fait que le traitement médicamenteux débutait traditionnellement par les posologies les plus faibles à augmenter le cas échéant selon l'efficacité et la tolérance du patient.
- En 2005, il n'existait pas d'évaluation suffisante de l'intérêt d'utiliser des forts dosages d'emblée, y compris chez les patients à haut risque CV dont l'objectif de LDL-c à atteindre est <1g/l (2,6 mmol/l). D'après l'Afssaps, ces stratégies dites « intensives » ne devaient pas être systématiques et devaient être discutées au cas par cas avec le patient, dans le respect d'un équilibre tolérance/ observance/ efficacité.
- Ces recommandations s'appliquent également pour les combinaisons de thérapeutiques (bithérapies). Néanmoins, les associations d'hypolipémiants pouvaient se justifier chez les patients à haut risque CV en deuxième intention. Pour abaisser le LDL-c, les associations statine/ezetimibe et statine/résine étaient alors recommandées.
- L'Afssaps met en garde sur la dangerosité de certaines associations telles que statine + fibrate (y compris gemfibrozil), fibrate + AVK, colestyramine + autre médicament et sur l'association de plusieurs hypolipémiants appartenant à la même classe.

► **Surveillance du traitement médicamenteux**

- Le contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement.
- Si le dosage initial des CPK avant l'instauration du traitement n'est pas justifié scientifiquement (excepté dans certaines situations à risques), tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit conduire à ce dosage. Cette surveillance est valable pour les fibrates, les statines et l'ézétimibe seul ou en association avec des statines.

Figure 1 : Algorithme de prise en charge du patient dyslipidémique, Afssaps 2005



2.1.2 Recommandations françaises sur la place des médicaments hypolipémiants en prévention cardiovasculaire.

Les traitements hypolipémiants sont également recommandés en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire. Depuis 2005, quatre recommandations HAS et/ou Afssaps ayant traité de la place des médicaments hypolipémiants dans la prise en charge des FDR cardiovasculaires ont été identifiées par la recherche documentaire.

- Recommandation HAS 2005 sur la prise en charge de l'hypertension artérielle (10,11).
- Recommandation conjointe Afssaps/HAS de 2006, sur le traitement médicamenteux du diabète de type II (12,13).
- Recommandation HAS 2006, sur la prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation) (14,15).
- Recommandation HAS 2008 sur la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT) (16)

Leurs principales conclusions sont synthétisées dans le tableau suivant et détaillées en Annexe 4.

Tableau 2 : **Bonnes pratiques recommandées en France en prévention primaire – mise à jour des recommandations depuis 2005**

		Prévention primaire	
		HTA	Diabète
Objectifs de LDL-c à atteindre		<p>Chez l'hypertendu non diabétique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <1,6 g/l (4,1 mmol/l), si le patient présente un autre FDR CV en plus de l'HTA ; - <1,3 g/l (3,4 mmol/l), si le patient présente 2 autres FDR CV en plus de l'HTA. <p>Chez l'hypertendu diabétique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 1,3 g/l (3,4 mmol/l) ; - <1 g/l (2,6 mmol/l), si le patient présente un autre FDR CV en plus de l'HTA et du diabète, et/ou une atteinte rénale et/ou une micro-albuminurie. 	<ul style="list-style-type: none"> - <1,9 g/l pour les patients sans autre FDR additionnel, dépourvus de micro angiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans (grade B) - <1,6 g/l pour les patients avec un FDR additionnel (grade B) - <1,3 g/l pour les patients avec au moins deux FDR additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans. (grade B) - <1g/l pour les patients avec atteinte rénale (albuminurie >300 mg/j ou DFG <60ml/min), ou diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux FDR additionnels (grade B)
Traitements recommandés	médicamenteux	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'hypertendu non diabétique, une statine ayant montré son efficacité sur le risque coronarien - Chez l'hypertendu diabétique, une statine est proposée lorsque les taux de LDL-c recommandés ne sont pas atteints après 3 mois de mesures hygiéno-diététiques. 	<p>La prescription d'un hypolipémiant chez le diabétique ne doit pas être systématique.</p> <p>Lorsque le traitement médicamenteux est justifié : statines en première intention</p>

Tableau 2 (suite) : Bonnes pratiques recommandées en France en prévention **secondaire – mise à jour des recommandations depuis 2005**

		Prévention secondaire			
		HTA	Diabète	Infarctus cérébral ou AIT	AOMI
Objectifs de LDL-c à atteindre		<1g/l pour tous les hypertendus	<1 g/l	< 1 g/l	<ul style="list-style-type: none"> - Patients asymptomatiques (stade I) avec une hypercholestérolémie, LDL-c < 1 g/l. - Patients symptomatiques (stade II) avec une hypercholestérolémie, LDL-c < 1 g/l. - Stade III et IV : La prise en compte des FDR CV reste de mise selon les principes décrits pour les populations de patients précédentes. - Les patients avec AOMI symptomatique sont considérés à haut risque CV
Traitement recommandés	médicamenteux	Statine	<ul style="list-style-type: none"> - statine en 1^{ère} intention - patients coronariens ou à risque CV majeur, intolérants aux statines ou avec une hypertriglycéridémie exclusive (LDL-c <1 g/l et TG > 2 g/l) et un HDL- c <0,40 g/l ou une hypertriglycéridémie importante (TG>4 g/l) = gemfibrozil possible (Accord professionnel). 	<ul style="list-style-type: none"> - Infarctus cérébral ou 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 - Infarctus cérébraux ou AIT cardio-embolique, le bénéfice des statines n'a pas été étudié 	<ul style="list-style-type: none"> - Stade I : statines (accord professionnel) - Stade II : statines (Grade A) - Stade III et IV : sauvetage du membre + prise en charge thérapeutique identique aux autres patients (stades I et II).

2.2 Recommandations internationales sur la place des médicaments hypolipémiants en prévention cardiovasculaire

Afin de ne pas altérer le sens des recommandations, les synthèses ci-dessous reprennent précisément les termes⁹ et unités de mesure (g/l ou mmol/l) qui y sont mentionnés.

Les recommandations sont présentées en distinguant la place des statines et la place des autres traitements hypolipémiants dans la prévention cardiovasculaire. Seules les recommandations parues après 2005 sont résumées ci-dessous.

2.2.1 Prévention cardiovasculaire globale

Place des statines

Concernant la prévention CV, le NICE (17), le SIGN (18) et l'ESC (19) ont considéré les statines au cœur du traitement hypolipémiant en prévention primaire comme secondaire.

Le NICE recommandait l'utilisation des statines, sans distinction :

- en prévention primaire chez les patients avec un risque CV > 20% à 10 ans, calculé à partir d'outils validés (sans plus de précision),
- en prévention secondaire chez tous les patients atteints de maladie CV.

Le SIGN recommandait l'utilisation des statines :

- Chez les patients à haut risque CV (âgés de plus de 40 ans avec un risque CV > 20 % à 10 ans calculé à partir du modèle de Framingham mais sans maladie CV), le traitement par simvastatine 40 mg/j est recommandé (Grade A).
- Chez les diabétiques de plus de 40 ans avec dyslipidémies mixtes et un LDL-c augmenté, les statines représentent le traitement de choix (Grade A).
- En prévention secondaire, un traitement par statines à plus fortes doses (non précisées dans la recommandation) peut être envisagé (Grade B) avec une valeur cible de CT < 5 mmol/l.

L'ESC recommande le traitement par statine chez les patients à haut risque cardiovasculaire :

- patients avec maladie cardiovasculaire avérée ;
- diabétiques ;
- patients ayant un risque supérieur à 5% à 10 ans (modèle Score).

En revanche, l'agence d'évaluation belge (20) a été très nuancée sur l'intérêt des statines en prévention primaire en précisant que l'inclusion dans les études d'environ 18% de patients en prévention secondaire et 34% de diabétiques constituait un biais potentiel. Ainsi, à son sens, le traitement par statines ne réduisait pas le risque de mortalité coronaire chez les patients indemnes de maladie CV. Les études suggéraient une réduction du risque absolu d'événements de 1 à 2% à 2 à 5 ans chez les non-diabétiques en prévention primaire et une réduction du risque relatif associé de 26%. Les données disponibles en sous-groupes suggéraient l'absence d'avantage chez les femmes.

Autres traitements médicamenteux hypolipémiants

Seul le SIGN (18) s'est prononcé sur la possibilité d'une association de statines à doses standard à une résine échangeuse d'ions ou l'ézétimibe chez les patients intolérants à de plus fortes doses de statines.

⁹ Par exemple : si les notions de « syndrome coronaire aigu », « d'IDM » et « d'angor instable » peuvent recouvrir des réalités en partie juxtaposables du fait de l'évolution de leurs définitions au cours du temps, le choix a été fait par la HAS de les distinguer comme cela a été fait dans les recommandations.

Les fibrates et l'acide nicotinique peuvent être préconisés pour le traitement des hypertriglycéridémies (> 1,7 mmol/l) et/ou les hypoHDLémies (<1 mmol/l chez l'homme et < 1,2 mmol/l chez la femme) (Grade A).

2.2.2 Prévention primaire

► Prise en charge de l'hypertension artérielle

Concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle en prévention primaire, les recommandations conjointes de l'ESC et l'ESH (21), ont indiqué que les patients hypertendus de moins de 80 ans sans maladie coronaire avérée mais à haut risque CV ($\geq 20\%$ à 10 ans, modèle SCORE) devaient recevoir une statine avec une valeur cible de LDL-c < 1,15 g/l.

► Prise en charge du diabète de type 2

Place des statines

Lorsqu'un traitement hypolipémiant doit être instauré chez le patient diabétique, les statines sont recommandées en première intention dans toutes les publications. Seul l'IQWIG (22) s'est prononcé sur le type de molécule à privilégier.

D'après l'ESC (23), les statines doivent être proposées aux patients diabétiques en prévention primaire avec une valeur cible de LDL-c à atteindre sous traitement de 0,97 g/l (2,5 mmol/l) – (Grade IIB).

Pour l'IQWIG (22), chez les patients diabétiques avec ou sans maladie coronaire associée, la simvastatine 40 mg a montré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité totale et du nombre d'événements coronaires graves (mortalité coronaire, IDM non fatal). Chez les patients sans maladie coronaire associée, l'atorvastatine 10 mg a montré un bénéfice en termes de morbi-mortalité sur la base d'un critère combiné associant les événements cardio et cérébro-vasculaires sans qu'aucun bénéfice en termes de mortalité totale ou de mortalité coronaire n'ait été démontré.

Place des autres traitements médicamenteux

Les recommandations de l'ESC (23) indiquent que les données disponibles sur les fibrates sont limitées et ne remettent pas en cause le positionnement des statines en première intention chez la majorité des patients diabétiques.

2.2.3 Prévention secondaire

► HTA

D'après les recommandations de l'ESC/ESH (21), tous les hypertendus porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée ou d'un diabète de type II doivent recevoir une statine avec une valeur cible de moins de 1,75 g/l de CT et moins de 1 g/l (2,6 mmol/l) de LDL-c voire plus bas si possible.

► Prise en charge du diabète de type II

Place des statines

Pour l'ESC (23), les statines sont recommandées en traitement de 1^{ère} intention quel que soit le taux de LDL-c initial avec une valeur cible biologique à atteindre de 0,7 g/l (1,8 mmol/l) (Grade IB).

Pour l'IQWIG (22), la simvastatine 40mg a montré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité totale et du nombre d'événements coronaires graves (mortalité coronaire, IDM non fatal) ainsi que la fluvastatine 80mg en termes de morbi-mortalité sur la base d'un critère combiné associant la mortalité coronaire, l'IDM non fatal et les procédures de revascularisation coronaire. Aucun bénéfice en termes de mortalité totale ou de mortalité coronaire n'a été démontré. L'atorvastatine 10 mg a montré un bénéfice sur un critère combiné associant les maladies cardio et cérébrovasculaires chez les patients présentant un diabète type II sans pathologie coronaire existante associé à un risque élevé de maladie vasculaire. Aucun bénéfice en termes mortalité totale, mortalité coronarienne, et/ou d'IDM non fatal n'a pas été démontré.

Place des autres traitements médicamenteux

Pour l'ESC (23), les données disponibles sur les fibrates sont limitées et ne sont pas susceptibles d'impacter sur le positionnement des statines en première intention chez la majorité des patients diabétiques.

► AOMI

Place des statines

Les deux recommandations disponibles sur l'AOMI ont positionné les statines en première intention chez les patients artéritiques : le SIGN (24) et l'AHA/ACC (11).

- Pour le SIGN, les statines sont recommandées chez les patients avec un CT > 3,5 mmol/l, (Grade A).
- Pour l'AHA/ACC, les statines sont recommandées chez les patients artéritiques avec une valeur cible de LDL-c < 1 g/l (Grade I B) et < 0,7 g/l (Grade IIaB) chez les patients à haut risque d'événements ischémiques.

Place des autres traitements médicamenteux

Les recommandations conjointes de l'AHA/ACC (11) indiquent que pour un taux de LDL-c normal, un taux de HDL-c bas et des TG élevés, un traitement par fibrates peut être proposé (Grade IIaC).

► Maladies coronaires stables

Angor stable

Chez tous les patients avec angor stable d'origine athéroscléreuse, un traitement au long cours par statines associé à l'aspirine est recommandé (Grade A) par le SIGN (25).

Coronariens stables

Place des statines

D'après les recommandations de l'IQWIG 2006 (22), chez les patients coronariens stables, seules la simvastatine 20 et 40 mg et la pravastatine 40 mg ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité (mortalité coronarienne, IDM non fatal et ensemble des événements cardiaques et vasculaires définis dans les études) et d'année de vie gagnée par rapport au placebo. Ce bénéfice n'a pas été démontré avec les autres statines. L'atorvastatine 80 mg a démontré un intérêt en termes d'événements cardiaque et vasculaire évités par rapport à l'atorvastatine 10 mg.

D'après la recommandation conjointe AHA/ASASC (26) de 2006 relative à la prévention primaire des infarctus cérébraux, chez les patients coronariens et chez les patients hypertendus à haut risque CV avec un taux de LDL-c normal, un traitement par statines associé à des RHD est recommandé (Grade IA).

Place des autres traitements médicamenteux

D'après la recommandation conjointe AHA/ASASC (26) de 2006 relative à la prévention primaire des infarctus cérébraux, chez les patients coronariens avec un HDL-c bas, un traitement par niacine ou gemfibrozil peut être proposé en association à une perte de poids, un arrêt du tabac et une reprise de l'activité physique (Grade IIaB).

Insuffisance cardiaque

Pour l'ESC (27), chez les patients âgés, avec une insuffisance cardiaque chronique symptomatique associée à une dysfonction systolique, un traitement par statines doit être envisagé pour réduire les risques d'hospitalisation (Grade IIB).

► **Syndrome coronaire aigu**

Trois recommandations portant sur les populations de patients atteints de syndrome coronaire aigu ont été identifiées : celle de l'IQWIG en 2006 (22), du SIGN en 2007 (28) et celle de l'ESC en 2007 (29).

Les recommandations étaient unanimes sur le fait que le bénéfice d'une administration précoce de statines, dans les 24 heures suivant le syndrome aigu n'était pas clairement établi malgré son évaluation dans 3 essais.

Ainsi l'IQWIG concluait qu'aucune réduction significative de la mortalité totale, de la mortalité coronaire, ou du taux d'IDM non fatal n'avait été observée lorsque les statines étaient administrées en phase aiguë du syndrome coronaire par rapport au placebo.

En revanche, l'instauration d'un traitement par statine avant la sortie de l'hôpital était recommandée :

- SIGN : un traitement au long cours sous statines doit être instauré avant la sortie de l'hôpital (Grade B) ;
- ESC : un traitement précoce par statines (dans les 4 jours suivant l'événement) doit être instauré chez tous les patients quel que soit le taux de LDL-c initial, avec une valeur cible de moins de 1g/l (2,6 mmol/l) – (grade IB). Un traitement intensif initié dans les 10 jours suivant l'événement, avec une valeur cible de moins de 0,7g/l (1,8 mmol/l) est souhaitable (grade IIa-B).

Concernant le type de molécule à utiliser, l'IQWIG a indiqué que :

- La supériorité de l'atorvastatine par rapport aux autres statines n'était pas confirmée. L'efficacité de l'atorvastatine 80 mg par jour avait été démontrée sur la base d'un critère combiné dans un sous-groupe de patients avec angor instable sans sus décalage ST.
- Chez les patients avec IDM avec sus décalage ST ou angor instable, aucun bénéfice en termes de morbi-mortalité n'avait été démontré avec la simvastatine 40 à 80 mg par jour et la pravastatine 20 à 40 mg par jour par rapport au placebo.
- Aucune étude pertinente avec la fluvastatine ou la lovastatine (non commercialisée en France) n'était disponible.

► **IDM aigu**

Place des statines

D'après les recommandations de l'ESC de 2008 (30), un traitement précoce par statines doit être instauré chez tous les patients en post IDM quel que soit le taux de cholestérol initial, avec une VCB de LDL-c < 1 g/l (2,5 mmol/l) (Grade IA).

Chez les patients à risque coronaire avec dysfonction ventriculaire, un traitement précoce par statines est recommandé chez tous les patients quel que soit le taux de cholestérol initial, avec une VCB minimum de LDL-c < 1 g/l (2,5 mmol/l) voire < 0,8 g/l (2,0 mmol/l) doit être envisagée.

Places autres traitements médicamenteux hypolipémiants

Selon l'ESC, les fibrates et les suppléments en oméga 3 doivent être considérés chez les patients intolérants aux statines si TG > 1,5 g/l (1,7 mmol/l) ou HDL-c < 0,4 g/l (1 mmol/l).

► Angor instable et IDM

En 2007, une recommandation conjointe AHA/ACC (31) a étudié la prise en charge des patients avec un angor instable ou un IDM. Il était préconisé que la mise en place d'un traitement hypolipémiant soit effectuée avant la sortie de l'hôpital (niveau de preuve A).

Place des statines

Un traitement par statines est recommandé (niveau de preuve A) en l'absence de contre-indication, chez les patients post angor instable ou IDM sans sus décalage ST quel que soit le taux de LDL-c.

Lorsque le taux de LDL-c était ≥ 1 g/l, le traitement doit être initié ou intensifié pour atteindre une valeur cible de 1 g/l (niveau de preuve: A), voire 0,7 g/l (Grade IIa, niveau de preuve A) (31).

Place des autres traitements médicamenteux hypolipémiants

Ils étaient surtout recommandés pour la prise en charge de la triglycéridémie ou de la non HDL-c (différence entre le taux de cholestérol total et le taux de HDL-c). Ainsi,

- Si le taux de TG était supérieur à 5 g/l, un traitement par fibrates ou niacine était recommandé afin de prévenir les risques de pancréatite (Niveau de preuve A).
- La consommation d'oméga 3 d'origine alimentaire (poisson) ou sous forme de capsule (1g par jour) était également encouragée pour réduire le risque cardio-vasculaire. Une dose de 2 à 3 g était recommandée en cas de TG élevées.
- Un traitement par fibrate ou niacine pouvait être envisagé pour réduire les taux de non-HDL-c (notamment pour atteindre une valeur cible de HDL-c < 0,4 g/l ou chez les patients avec un taux de TG > 2 g/l) (niveau de preuve B) (31).

► AVC, AIT

Une recommandation relative à la prise en charge des patients ayant eu un infarctus cérébral ou un AIT a été identifiée : celle de l'AHA (32). Une seconde, relative à la prise en charge immédiate de l'infarctus cérébral et de l'AIT et la prévention secondaire chez ces patients a été retenue : celle du SIGN 2008 (33).

Place des statines

Selon l'AHA, un traitement par statines est recommandé chez les patients avec une maladie coronaire ou une maladie athéroscléreuse symptomatique :

- Une valeur cible de LDL-c de 0,7 g/l est recommandée pour les patients à très haut risque cardiovasculaire avec plusieurs facteurs de risque,
- Une valeur cible de LDL-c de 1 g/l est recommandée pour tous les autres patients (Grade IA).

Chez les patients avec antécédents d'infarctus cérébral ou d'AIT présumés d'origine athéroscléreuse mais sans facteur de risque associé (taux de cholestérol normal, absence de comorbidité et d'athérosclérose) un traitement préventif par statines doit être envisagé afin de réduire le risque d'événements vasculaires (Grade IB) (32).

Selon le SIGN (33) :

- Chez les patients avec infarctus cérébral ou AIT les statines sont recommandées quel que soit le taux de cholestérol,
- L'atorvastatine 80 mg peut être envisagée chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral,
- D'autres statines (comme la simvastatine 40 mg) peuvent être envisagées pour réduire le risque cardiovasculaire,
- Chez les patients avec hémorragie cérébrale, les statines ne sont pas recommandées en routine et doivent être réservées aux patients chez lesquels le risque de récurrence l'emporte sur le risque hémorragique.

Place des autres traitements médicamenteux hypolipémiants

Chez les patients avec antécédents d'AVC ou d'AIT et un HDL-c bas, un traitement par gemfibrozil ou niacine peut être envisagé (Grade IIB) (32).

► Prévention primaire et secondaire de l'infarctus cérébral et de l'AIT

En 2008, l'ESO (*European Stroke Organisation*) a élaboré des recommandations relatives à la prise en charge de l'infarctus cérébral et de l'AIT.

Prévention primaire

L'analyse de 26 essais cliniques ayant inclus environ 95 000 patients, a démontré une réduction de l'incidence des infarctus cérébraux de 3,4 à 2,7%, principalement grâce à la réduction de l'incidence des événements non mortels (2,7 à 2,1%).

Aucune donnée ne suggère l'intérêt des statines en prévention des infarctus cérébraux chez les patients avec un LDL-c < 1,50 g/l (3,9 mmol/l).

Prévention secondaire

Dans l'étude SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), une réduction du risque de récurrence d'infarctus cérébral de 26% (HR 0,84, IC 95% [0,71-0,99]) a été observée sous atorvastatine.

Dans l'étude HPS (*Heart Protection Study*), l'administration de simvastatine a entraîné une réduction (RR : 0,76) du risque :

- d'événement vasculaire chez les patients avec antécédents d'infarctus cérébral,
- d'infarctus cérébral chez les patients avec pathologie vasculaire.

Le risque d'AVC hémorragique a été légèrement augmenté dans les deux études. La réduction absolue du risque hémorragique d'AVC obtenue avec un traitement par statine est faible (NNT 112-143 pour 1 an). L'arrêt de la statine en phase aiguë est associé à un risque accru de décès ou de dépendance.

2.3 Recommandations internationales sur la prise en charge des dyslipidémies

Deux recommandations publiées depuis 2005, ayant traité spécifiquement de la prise en charge des anomalies lipidiques et de la place des statines, ont été retenues : celle de l'American heart association (AHA) et celle de l'IQWIG. Si les recommandations de l'AHA (34) ont reconnu la place des statines en première intention pour la majorité des patients, elles n'ont pas précisé le type de molécule à utiliser. L'IQWIG (22) a, de son côté, évalué les effets indésirables liés à l'utilisation de fortes doses de statines.

Concernant les autres traitements médicamenteux, ils ont été étudiés dans la recommandation de l'AHA et, de son côté, le NICE (35) a analysé la place de l'ézétimibe dans la prise en charge des anomalies lipidiques.

Afin de ne pas altérer le sens des recommandations, les synthèses ci-dessous reprennent précisément les termes et unités de mesure (mmol/l ou g/l) qui y sont mentionnés.

2.3.1 Place des statines

D'après les recommandations de l'AHA (34), les statines sont les molécules les plus actives sur la baisse du LDL-c. A ce titre, elles constituent le traitement médicamenteux à privilégier chez les patients avec un LDL-c > 1,9 g/l. Le traitement par statines peut être intensifié (dosage non précisé dans la recommandation) chez les patients chez lesquels la valeur cible de LDL-c a été atteinte et qui présentent un taux de TG \geq 2g/l associé.

Selon l'IQWIG (22), dans les études réalisées avec les plus hautes doses de statines validées par les AMM, les arrêts de traitement médicamenteux pour cause d'effets indésirables ont été plus fréquemment observés avec l'atorvastatine qu'avec la simvastatine. Des élévations des enzymes hépatiques ont été plus fréquemment observées sous atorvastatine que sous simvastatine ou pravastatine.

2.3.2 Place des autres traitements médicamenteux

D'après l'AHA, l'acide nicotinique ou les fibrates peuvent être proposés chez les patients présentant des élévations des TG et un faible taux de HDL-c.

Par ailleurs, un traitement par fibrates peut être efficace chez les patients avec un taux de TG > 10 g/l.

Concernant la place de l'ézétimibe dans le traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie primaire, le NICE (35) recommande son utilisation en monothérapie chez les patients adultes pour lesquels les statines seraient contre-indiquées ou mal tolérées. Par ailleurs, l'ézétimibe est recommandé en association aux statines lorsque le cholestérol total ou le LDL-c n'est pas contrôlé de manière appropriée, ou lorsqu'un changement de statines est envisagé.

2.4 Synthèse

Comme les recommandations françaises, les recommandations internationales ont réaffirmé la place des statines comme traitement médicamenteux de première intention en prévention primaire comme secondaire, quels que soient les FDR et/ou les pathologies cardiovasculaires associés. A part la recommandation de l'IQWIG qui précisait le nom des molécules à utiliser selon le profil des patients et privilégiait souvent la simvastatine 40 mg, les autres travaux n'ont pas mentionné de molécule, sans qu'il soit possible de savoir si les auteurs avaient considéré un « effet classe » des statines ou s'ils laissaient simplement le libre-choix au prescripteur.

En prévention primaire, les recommandations concernent essentiellement les sujets à haut risque CV. Chez les patients diabétiques, la valeur de LDL-c à atteindre sous traitement médicamenteux est inférieure à 1 g/l. Chez les patients hypertendus, un traitement par statines est recommandé lorsqu'ils sont considérés à haut risque CV (risque >20% à 10 ans, modèle SCORE ou Framingham) même si les valeurs initiales de CT et de HDL-c ne sont pas élevées avec une valeur cible de LDL < 1,15 g/l.

En prévention secondaire, le traitement médicamenteux par statines est systématiquement recommandé chez les diabétiques, les hypertendus, les patients atteints d'AOMI lorsque le CT > 3,5 mmol/L et chez les patients avec maladies cardiovasculaires avérées, avec des valeurs cibles de LDL-c à atteindre variant entre 0,7 et 1 g/l selon les recommandations. Quelques données sur les traitements médicamenteux intensifs avec de fortes doses de statines administrées d'emblée sont disponibles en prévention secondaire (dans le syndrome coronarien aigu, l'angor instable ou la prise en charge de l'infarctus cérébral et de l'AIT) mais, compte-tenu des incertitudes relatives au rapport bénéfice/risque de ces traitements médicamenteux, les recommandations ne sont pas unanimes sur ces stratégies.

Les autres traitements médicamenteux hypolipémiants (ézétimibe, fibrates, acide nicotinique, colestyramine et omega 3) sont envisagés dans toutes les recommandations uniquement en association aux statines, en cas d'intolérance à celles-ci ou bien en présence d'une anomalie lipidique particulière (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie).

Au final, si les recommandations internationales diffèrent par les objectifs thérapeutiques à atteindre (valeurs de LDL-c à atteindre selon les niveaux de risque des patients), elles restent unanimes sur les populations à traiter et les traitements médicamenteux à préconiser. Les recommandations françaises diffèrent peu de ces recommandations excepté sur le point suivant : chez les patients en prévention secondaire, les recommandations de l'Afssaps en 2005 avaient proposé une valeur cible de LDL-c à atteindre de 1 g/l. Les recommandations internationales identifiées depuis 2005, sont elles en faveur d'une valeur cible biologique comprise entre 1g/l et 0,7 g/l.

3 Prise en charge des dyslipidémies en pratique : Données françaises.

Les études disponibles sur les pratiques de prescriptions des médicaments hypolipémiants en France ont révélé :

- d'une part, un excès de traitement médicamenteux des patients à faible risque CV ;
- d'autre part, une prise en charge perfectible, notamment chez les patients à haut risque CV, en termes de nombre de patients traités systématiquement (trop faible) et de contrôle de l'hypercholestérolémie.

Ainsi, en 2002, une étude de la CNAMTS (36) avait mis en évidence un écart entre les recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies et la réalité de terrain : pour un tiers des patients, l'instauration d'un traitement médicamenteux hypolipémiant se faisait sans détermination des différentes fractions du cholestérol ; pour un autre tiers, chez des patients dont le LDL-c était déjà spontanément au dessous de l'objectif ; et plus de la moitié des patients ont été traités sans conseils hygiéno-diététiques ou incitation au sevrage du tabac préalables. Ses conclusions étaient les suivantes : « *Cet état des lieux, en France, sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant, révèle que les patients nouvellement traités par hypolipémiants présentaient en 2002, un niveau de risque cardio-vasculaire faible. L'indication en prévention primaire des hypolipémiants paraît s'être banalisée bien au-delà des recommandations des agences et de l'élargissement des indications de la simvastatine accordée au début de l'année 2003* ».

Depuis, trois études épidémiologiques françaises (REALITY, CEPHEUS, Mona Lisa) ont étudié plus spécifiquement la prise en charge des patients à haut risque CV et le contrôle de leur LDL-c.

Les études observationnelles REALITY I et II ont été conduites respectivement en 2002 et 2006 (37) dans une population de patients représentatifs des patients dyslipidémiques traités par hypolipémiant et suivis par les médecins généralistes du panel Thalès (3173 patients en 2002 et 2727 patients en 2006). Elles ont mis en évidence qu'entre 2002 et 2006, le niveau de LDL-c moyen avait baissé (1,28 g/l en 2002 contre 1,21 g/l en 2006, $p < 0,0001$). Malgré une amélioration de la prise en charge entre les deux années, près de 60% des patients à haut risque CV n'atteignaient pas la valeur cible biologique (VCB) (< 1 g/L).

En 2006, l'étude CEPHEUS a analysé la part des patients traités par hypolipémiants atteignant les objectifs de LDL-c recommandés par l'Afssaps en 2005 (1) selon leur niveau de risque CV, (38). Elle a été conduite dans 8 pays européens¹⁰ et a porté sur des patients traités depuis au moins trois mois sans changement de dose depuis au moins 6 semaines. En France, 2222 patients ont été inclus par 560 médecins généralistes et ont eu un prélèvement biologique à jeun. Les patients étaient traités en moyenne depuis 5,5 ans et les statines constituaient le traitement médicamenteux le plus fréquent (84,9% des patients) suivies des fibrates (13,7%). L'étude a révélé que l'hypercholestérolémie était insuffisamment contrôlée dans l'ensemble de la population étudiée, plus particulièrement chez les sujets à haut risque CV.

¹⁰ Belgique, France, Grèce, Irlande, Pays-Bas, Finlande, Turquie, Luxembourg

Parmi les sujets traités, 50% avaient un taux de LDL-c supérieur à 3 mmol/L alors que le taux recommandé pour ces patients devait être inférieur compte-tenu de leurs FDR. Chez les sujets à haut risque CV, 55% avaient un taux de LDL-c supérieur au taux recommandé de 2,6 mmol/L.

Dans le cadre de l'étude Mona Lisa (5), la prise en charge des patients à haut risque CV (définitions dans l'algorithme de l'Afssaps) a également été analysée (39). Sur les 4735 personnes ayant participé à l'étude, 16,7% étaient à haut risque CV. Parmi eux, seuls 47% étaient traités par un médicament hypolipémiant. Parmi les sujets traités, seuls 27,7% avaient un taux de LDL-c inférieur à 1g/L tel que préconisé dans la recommandation française, et 59,7% avaient un taux de LDL-c compris entre 1 et 1,6 g/L.

4 Données cliniques sur les traitements hypolipémiants : mise à jour depuis 2005

4.1 Données relatives aux règles hygiéno-diététiques

La recherche documentaire réalisée depuis 2005 n'a pas permis d'identifier de nouvelles données sur les règles hygiéno-diététiques (RHD) remettant en cause les recommandations de l'Afssaps (1), qui restent donc d'actualité. Elles sont rappelées ci-dessous.

S'il est unanimement admis que les RHD font partie intégrante de la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires et sont, de ce fait, indispensables, aucune donnée de bonne qualité ne permet d'analyser leur efficacité en conditions réelles (notamment parce qu'il est difficile de suivre leur application quotidienne par les patients).

Les objectifs hygiéno-diététiques en prévention cardiovasculaire regroupent (1) :

- Les conseils diététiques,
- L'absence d'exposition au tabac,
- La limitation de la consommation d'alcool,
- L'atteinte d'un IMC < 25 kg/m²,
- La pratique d'une activité physique régulière.

4.1.1 Les conseils diététiques

Les conseils diététiques sont proposés à tous les patients qui n'ont pas un taux de LDL-c optimal, correspondant à la VCB déterminée en fonction des facteurs de risque présents. Ils seront poursuivis le plus longtemps possible. En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients sans ou avec 1 facteur de risque cardiovasculaire associé, les mesures nutritionnelles et l'activité physique doivent, le plus souvent, permettre à elles seules d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

- En prévention primaire, l'instauration d'un traitement hypolipémiant ne s'effectue que si la VCB n'est pas atteinte après trois mois d'un régime adapté et bien conduit. La poursuite du régime diététique est indispensable.
- En prévention secondaire, le traitement hypolipémiant médicamenteux est d'emblée associé au régime diététique et à la correction des autres facteurs de risque associés (sédentarité, tabagisme, surpoids...).

Ainsi, il est recommandé, qu'une prise en charge nutritionnelle rigoureuse et adaptée, soit mise en place pour chaque patient (Accord professionnel).

Rééquilibrage des apports lipidiques, 4 catégories de mesures

- Limiter l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale, au profit des acides gras monoinsaturés (huiles d'olive et de colza) ou poly-insaturés (huiles de tournesol, maïs, colza et margarines préparées avec ces huiles). Par ailleurs les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 30% de la ration calorique ;
- Augmenter la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons) ;
- Augmenter la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers. L'apport glucidique doit compenser la réduction calorique liée à la restriction lipidique.
- Limiter l'apport alimentaire de cholestérol autour de 300 mg/j, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

Ainsi, l'Afssaps recommande aux patients hypercholestérolémiques :

- de remplacer le beurre par des huiles végétales (mono et poly-insaturées essentielles), par des margarines "molles" qui ne sont pas en emballage papier (car saturées) ou par des produits enrichis en stérols végétaux,
- d'éviter la charcuterie, à l'exception du jambon maigre,
- de privilégier le poisson aux dépens de la viande,
- de limiter la consommation des produits laitiers les plus riches en graisses,
- de ne pas consommer plus de deux oeufs par semaine,
- d'assurer un apport suffisant en fibres, en privilégiant la consommation de fruits, de légumes, de pain, céréales et de féculents ;
- la consommation d'alcool est acceptable (< 30 g/j). Toutefois l'apport d'alcool doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies (et le surpoids).
- Il est important de ne pas créer de déséquilibre alimentaire notamment en calcium.

Les huiles de poisson

Les huiles de poisson provenant des mers froides (riches en acides gras DHA et EPA) ont des propriétés hypotriglycéridémiantes. La consommation d'EPA et de DHA diminue les triglycérides plasmatiques et, à un moindre degré, le HDL-c. Ils diminuent également la pression artérielle et la survenue d'arythmies et améliorent l'hémostase. Une consommation régulière de poisson (2 à 3 fois par semaine) est recommandée.

Vitamines et suppléments vitaminiques

La consommation de suppléments vitaminiques n'apporte pas d'avantage pour le contrôle des niveaux des lipoprotéines et la protection cardiovasculaire.

Les alicaments

Les données actuellement disponibles sur le sujet sont contradictoires. Si les seuls alicaments ayant actuellement l'autorisation d'allégation sur le cholestérol sont les produits enrichis en stérols végétaux, une étude récente (40) a conclu que « les données actuellement disponibles ne permettent pas de démontrer qu'une supplémentation en stérols végétaux réduit le risque d'événements cardiovasculaires. Des études prospectives évaluant des critères cliniques sont nécessaires afin de démontrer l'effet de ces stérols et de recommander leur utilisation ».

4.1.2 Tabac

Tabagisme et hypercholestérolémie apparaissent comme des facteurs de risque synergiques du développement de l'athérosclérose. L'incitation à l'arrêt du tabac est ainsi, à côté du traitement de l'hypercholestérolémie, l'un des éléments majeur de la prise en charge du risque cardiovasculaire d'autant que le bénéfice du sevrage tabagique sur le risque cardiovasculaire est rapide.

4.1.3 Alcool

La consommation optimale est comprise entre 10 et 30 g d'alcool par jour chez l'homme et 10 et 20 g par jour chez la femme. La consommation aiguë est associée à un risque accru de mort subite et d'accident cérébrovasculaire. Aucune étude randomisée n'a prouvé le bénéfice de l'arrêt de la consommation d'alcool sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. L'apport d'alcool doit être particulièrement contrôlé dans les hypertriglycéridémies, l'hypertension artérielle et le surpoids.

4.1.4 Contrôle du poids

La recherche d'un poids satisfaisant est un objectif prioritaire dans les dyslipidémies, particulièrement dans les formes mixtes et dans l'hypertriglycéridémie isolée. L'indice de masse corporelle ou IMC (poids/taille²) devrait demeurer, si possible, inférieur à 25 kg/m² chez les patients dyslipidémiques. La diminution du poids s'accompagne généralement d'une diminution modérée de la cholestérolémie et d'une diminution plus franche de la triglycéridémie. Chez le patient obèse, l'amaigrissement s'accompagne d'une augmentation de la concentration de HDL-c circulant.

- La perte de poids est obtenue en diminuant les apports caloriques et en augmentant l'activité physique.
- La diminution des apports caloriques est concentrée sur les aliments de haute densité énergétique, tels que les lipides alimentaires (9kcal/g) et l'alcool (7kcal/g).
- La diminution des graisses saturées, d'origine animale, est la cible privilégiée en raison de ses effets sur le profil lipoprotéique.
- Les apports lipidiques devront être, si possible, entre 30 et 35% de l'apport énergétique total.
- L'activité physique doit être adaptée à l'état physiologique du patient, et notamment à son degré de surcharge pondérale. Elle facilite la perte de poids et le maintien après amaigrissement. Une perte de poids de 10% en 6 mois est un objectif réaliste. Lorsque la perte de poids est achevée, l'objectif devient le maintien d'un poids stable. Pour cela, les aliments riches en lipides devront être remplacés par des légumes, des fruits et des produits céréaliers.

4.1.5 Activité physique

La pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 min environ, 3 fois par semaine est recommandée.

4.2 Données relatives aux statines

Depuis les recommandations Afssaps 2005, la recherche documentaire a permis d'identifier 8 études fondées sur un critère de jugement principal de morbi-mortalité relatives aux statines, avec un groupe contrôle recevant un placebo. Le tableau 2 résume les résultats de ces études.

Les molécules étudiées dans ces études sont l'atorvastatine (3 études), la rosuvastatine (3 études) ou la pravastatine (2 études).

Six de ces études étaient comparatives randomisées en double aveugle (niveau de preuve 1) et deux d'entre elles, qui ont étudiées la pravastatine, ont été réalisées en ouvert (niveau de preuve 2).

Chacune des études s'est intéressée à des populations spécifiques (diabétique, insuffisant cardiaque, chirurgie cardiaque programmée, antécédent d'AVC ou d'IDM) en prévention primaire et/ou secondaire. Une seule étude utilise uniquement un marqueur biologique comme critère d'inclusion, l'étude JUPITER (CRPus élevée).

Les résultats présentés dans ces études sont :

- que l'atorvastatine à 40 mg permettrait de réduire les fibrillations auriculaires des patients 24 heures après une chirurgie cardiaque, et qu'à 80 mg, elle permettrait de réduire la récurrence d'AVC fatals ou non en prévention secondaire chez des patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique, ischémique ou un AIT ; qu'aucune différence significative n'a été observée entre l'atorvastatine 10 mg et le placebo en termes d'événements coronariens chez les patients diabétiques en prévention primaire ou secondaire.
- que l'utilisation de la pravastatine 10 à 20 mg dans des populations en prévention primaire à haut risque CV (diabétique et/ou hypertendu) ou en prévention secondaire post-IDM entraîne une réduction significative du nombre d'événements CV par rapport au placebo ; mais les deux études ont été réalisées en ouvert.
- que la rosuvastatine 10 mg n'a pas fait la preuve d'un bénéfice statistiquement significatif en prévention secondaire chez les patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV. En revanche, cette molécule a démontré une efficacité en termes de nombre d'événements cardiovasculaires évités, en prévention primaire chez le patient non hypercholestérolémique avec une protéine C réactive ultrasensible (CRP_{us}) élevée versus placebo ; ce critère d'inclusion (CRP_{us}), utilisé comme marqueur du risque cardiovasculaire des patients, reste à l'heure actuelle controversé.

Trois études ayant comparé les statines entre elles ont été identifiées (IDEAL, PROVE-IT, TNT). Elles ont principalement étudié la place des stratégies intensives par rapport aux stratégies conventionnelles. Elles seront décrites dans la seconde partie de ce rapport, relative à l'évaluation comparative des statines.

Tableau 3. Récapitulatif des études de prévention CV pour les statines publiées après 2005

Etudes	Méthode	Patients	Traitement médicamenteux	Résultats
ASPEN (41) n=2410 4 ans NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle Critère principal combiné: nombre d'événements coronariens (mortalité cardiovasculaire (IDM fatal, AVC fatal, mort subite, insuffisance cardiaque, décès CV), IDM silencieux ou non fatal, AVC non fatal, recanalisation, revascularisation, arrêt cardiaque récupéré, angor instable nécessitant une hospitalisation)	Diabétique de type II : prévention I et II Age moyen : 61 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,13 g/l	Atorvastatine 10 mg, n=1 211 (951 prévention primaire et 252 prévention secondaire) Placebo, n=1 199 (946 prévention primaire et 253 prévention secondaire)	Après 4 ans : 13,7% événements sous atorvastatine <i>versus</i> 15% sous placebo : HR 0,90, IC 95% [0,73-1,12], NS.
ARMYDA-3 (42) n=200 24 heures NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle Critère principal : incidence des fibrillations auriculaires post-opératoires	Patients avec chirurgie cardiaque (CPB) prévue Age moyen : 66 ans LDL-c moyen à l'inclusion : normal chez 80% des patients	Atorvastatine 40 mg, n=101 Placebo, n=99 Les traitements ont été administrés 7 jours avant l'intervention	En post-opératoire à 24 heures : 35% de fibrillations auriculaires post-opératoires sous atorvastatine <i>versus</i> 57% sous placebo, p=0,003
SPARCL (43) n=4731 4,9 ans NP = 1	Etude comparative randomisée, double-aveugle Critère principal : nombre d'AVC fatals ou non fatals	Patients avec antécédents d'AVC hémorragique ou ischémique ou AIT Prévention secondaire Age moyen : 63 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,33 g/l	Atorvastatine 80 mg, n=2 365 Placebo, n=2 366	Après un suivi de 4,9 ans, 265 événements (11,2%) sous atorvastatine 80 mg <i>versus</i> 311 (13,1%) sous placebo, HR 0,84 IC 95% [0,71 – 0,99], p=0,03
MEGA (44) n=7932 5,3 ans NP = 2	Etude comparative, randomisée en ouvert Critère principal combiné: nombre d'événements cardiovasculaires (IDM fatal et non fatal, mort subite, angor, angioplastie)	Patients japonais : prévention primaire (42% HTA, 21% diabétiques) Age moyen : 58 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,56 g/l	Pravastatine 10 à 20 mg + diététique, n= 3 866 Diététique seule, n=3 966	Après 5 ans : 66 événements (3,3%) dans le groupe pravastatine + diététique <i>versus</i> 101 événements (5%) dans le groupe diététique seule, HR 0,67, IC 95% [0,49 – 0,91], p=0,01

Tableau 3 (suite). Récapitulatif des études de prévention CV pour les statines publiées après 2005 et prises en compte dans la méta-analyse

Etudes	Méthode	Patients	Traitement médicamenteux	Résultats
OACIS-LIPID n=353 9 mois 1024 NP = 2 (45)	Etude comparative, randomisée en ouvert <u>Critère principal combiné</u> : nombre d'événements cardiovasculaires (décès, IDM non fatal, angor instable, revascularisation, AVC non fatal, et re-hospitalisation pour d'autres pathologies cardiovasculaires)	Patients avec antécédents d'IDM : prévention secondaire Age moyen : 63 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,48 g/l	Pravastatine 10 mg, n=176 Placebo, n=177	Après 9 mois : 31 événements (17,9%) sous pravastatine <i>versus</i> 51 événements (31,4%) sous placebo, HR 0,56 IC 95% [0,36 – 0,87], p<0,006
CORONA (46) n=5011 3 ans NP = 1	Etude comparative, randomisée, double-aveugle <u>Critère principal combiné</u> : nombre d'événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC non mortel)	Patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV Prévention secondaire Age moyen : 73 ans, LDL-c moyen à l'inclusion : non renseigné CT moyen à l'inclusion 5,2 mmol/l	Rosuvastatine 10 mg, n=2514 Placebo, n=2497	Après 3 ans : 692 événements (11,4%) sous rosuvastatine <i>versus</i> 732 événements (12,3%) sous placebo, HR 0,92 IC95% [0,83 – 1,02], NS
GISSI-HF (47) n=4574 3 ans NP = 1	Étude comparative, randomisée, double-aveugle <u>2 Critères principaux</u> : - mortalité toute cause, - mortalité ou hospitalisation cardiovasculaire.	Patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV : Prévention secondaire Age moyen : 68 ans	Rosuvastatine 10 mg, n=2285 Placebo, n=2289	<u>Après 3 ans :</u> <u>Mortalité toute cause</u> : 657 décès (29%) sous rosuvastatine 10 mg <i>versus</i> 644 décès (28%) sous placebo, NS <u>Mortalité ou hospitalisation cardiovasculaire</u> : 1305 événementss (57%) sous rosuvastatine 10 mg <i>versus</i> 1283 événementss (56%) sous placebo, NS
JUPITER (48) n=17 802 5 ans (arrêt après 1,9 ans) NP = 1	Etude comparative, randomisée, double-aveugle Critère principal combiné : nombre d'événements CV (IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation, décès d'origine cardiovasculaire)	Patients avec CRPus élevée (> 2 mg/l) : Prévention primaire Age moyen : 66 ans LDL-c moyen à l'inclusion : 1,08 g/l	Rosuvastatine 20 mg, n=8901 Placebo, n=8901	Après 1,9 ans : 142 événements (0,77/100 patients par an) sous rosuvastatine 20 mg <i>versus</i> 251 événements (1,36/100 patients par an) sous placebo, HR 0,56 IC 95 % [0,46 – 0,69], p<0,00001

NP = niveau de preuve

4.3 Données relatives aux autres traitements médicamenteux hypolipémiants

La recherche documentaire a permis d'identifier 12 études publiées après 2005 et répondant aux critères de sélection documentaire. Seules 6 études ont été retenues au regard de leur qualité méthodologique. Elles concernent les fibrates (3 études), les oméga 3 (2 études) et l'ézétimibe (1 étude). Elles sont présentées en détail en annexe 5.

Les 3 études sur les fibrates (fénofibrate, bézafibrate) versus placebo ont été réalisées respectivement sur une population de patients diabétiques (suivi 5 ans) (49) et sur une population de patients coronariens (suivi à 8 ans et 16 ans) (50,51). Le suivi à moyen terme des patients diabétiques et coronariens (5 et 6 ans) n'a montré aucun bénéfice sur le critère principal composite d'événements majeurs évités (décès cardiovasculaire, IDM). Dans les deux cas, l'une des explications avancées serait la plus grande proportion de patients ayant reçu un traitement hypolipémiant concomittant dans le groupe placebo. Dans les deux études, une réduction significative des IDM non fatal a été observée (critère secondaire). Le suivi à 16 ans des patients coronariens n'a pas montré de réduction significative de la mortalité (RR=11%, p=0.06).

Les deux études impliquant des oméga 3 en association aux traitements conventionnels ont démontré une efficacité des oméga 3 par rapport au groupe contrôle en termes de morbi-mortalité en post-IDM (étude GISSI-prevenzione) (52) et chez les insuffisants cardiaques (étude GISSI-HF) (53).

Une seule étude récente a évalué l'ézétimibe sur un critère de morbi-mortalité (54). Elle a comparé l'efficacité à 4 ans de l'association simvastatine 40 mg + ézétimibe 10 mg par rapport à un placebo chez des patients avec une sténose aortique légère à modérée. Aucune différence significative n'a été observée sur le critère principal d'événement cardiovasculaire majeur¹¹ (HR=0,96 ; p=0.59). Un nombre plus important de cancers a été observé dans le groupe simvastatine + ézétimibe (105 vs 70 ; p=0.01). Aucune autre étude n'a étudié ce paramètre. Le dernier avis de la commission de la transparence, publié en mai 2009, conclut que l'efficacité de l'ézétimibe en association à une statine n'a, à ce jour, pas été démontrée sur un critère clinique de morbi-mortalité (55).

4.4 Synthèse

La mise à jour depuis 2005 des données cliniques relatives aux stratégies hypolipémiantes conduit aux constats suivants.

La recherche documentaire réalisée depuis 2005 n'a pas permis d'identifier de nouvelles données sur les règles hygiéno-diététiques (RHD) remettant en cause les recommandations de l'Afssaps (1). Les objectifs hygiéno-diététiques en prévention cardiovasculaire regroupent (1) : les conseils diététiques, l'absence d'exposition au tabac, la limitation de la consommation d'alcool, l'atteinte d'un IMC < 25 kg/m² et la pratique d'une activité physique régulière.

Les nouvelles données comparant l'efficacité d'une statine par rapport à une alternative thérapeutique (principalement un placebo) sont peu nombreuses et sont ciblées sur des niches de patients. Elles n'apportent pas d'éléments remettant en cause la place de la classe des statines comme traitement médicamenteux de première intention en prévention primaire comme secondaire, quels que soient les FDR et/ou les pathologies cardiovasculaires associés.

¹¹ 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)

Les nouvelles données disponibles sur les autres traitements médicamenteux sont rares et limitées aux fibrates, aux oméga 3 et à l'ézétimibe.

- Les 3 études sur les fibrates ne remettent pas en cause les recommandations françaises et internationales, qui conseillent de les prescrire en seconde intention lorsque le traitement médicamenteux par statines a échoué ou chez les patients présentant une intolérance aux statines ; ou chez des patients avec des dyslipidémies particulières caractérisées par un taux élevés de TG.
- L'étude GISSI-prevenzione sur les oméga 3, de bon niveau de preuve, confirme leur place dans la stratégie en tant que traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et l'étude GISSI-HF les positionnent chez les insuffisants cardiaques (hors AMM).
- L'étude sur l'ézétimibe en association avec la simvastatine, ciblant des patients avec une sténose aortique légère à modérée, est d'une faible portée et soulève une interrogation en termes de sécurité. D'autres études sont nécessaires pour préciser la place de l'ézétimibe dans la stratégie thérapeutique. En attendant, les conclusions de la commission de la transparence de mai 2009 restent d'actualité.

Aucune donnée de morbi-mortalité relatives à l'acide nicotinique et la colestyramine n'a été identifiée. Ces molécules sont recommandées en seconde intention, soit en association aux statines chez les patients pour lesquels l'effet hypocholestérolémiant des statines en monothérapie n'est pas approprié, soit en monothérapie chez les patients qui présentent une intolérance aux statines.

Synthèse partie 1 : La prise en charge des dyslipidémies

Selon les données de l'enquête Mona Lisa, la dyslipidémie concernerait 48% de la population adulte française âgée de 35 à 64 ans (données 2006-2007). L'hypercholestérolémie est l'anomalie lipidique la plus fréquente puisqu'elle est présente chez 37% des 35-64 ans. L'enquête révèle également que 17% de la population pouvait être considérée à haut risque CV d'après la définition retenue dans la recommandation de l'Afssaps 2005.

Les médicaments hypolipémiants représentent un montant annuel de près de 1 milliard d'euros de remboursements pour l'Assurance maladie-Régime général, dont 76% sont dévolus à la classe des statines. La baisse constatée des montants remboursés de statines depuis 2006 est principalement associée à la pénétration des génériques de la simvastatine, de la pravastatine et des fibrates sur le marché. Les volumes de prescription, quant à eux, ne se sont pas infléchis. Cette tendance à la prescription élevée de statines ne devrait pas s'inverser dans l'immédiat pour des raisons diverses (augmentation et vieillissement de la population, examens de dépistage plus largement utilisés conduisant à une augmentation de la population diagnostiquée et traitée, amélioration générale de la prise en charge des FDR CV).

Malgré des volumes de prescriptions importants, quatre études publiées depuis 2003 ont montré que la prise en charge de l'hypercholestérolémie était encore perfectible au regard :

- d'un contrôle sous-optimal du taux de LDL-c chez certains patients, notamment à haut risque CV ;
- d'un traitement médicamenteux non systématique des patients à haut risque CV,
- de l'instauration non pertinente de traitements médicamenteux chez les patients à faible risque CV.

La position prédominante des statines dans les prescriptions est cohérente avec les recommandations en vigueur. Les recommandations françaises et internationales publiées depuis 2005 ont, quels que soient les FDR et/ou les pathologies cardiovasculaires associés, positionné les statines comme le traitement médicamenteux de première intention en prévention cardiovasculaire primaire comme secondaire. Les autres traitements médicamenteux hypolipémiants (ézétimibe, fibrates, acide nicotinique, colestyramine et omega 3) sont envisagés dans les recommandations uniquement en association aux statines, en cas d'intolérance ou de contre-indications à celles-ci ou bien en présence d'une anomalie lipidique particulière (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie).

Deux autres éléments, communs aux recommandations, méritent d'être soulignés :

- toutes retiennent un objectif de baisse du LDL-c à atteindre en fonction du taux initial et du niveau de risque CV du patient. On note parfois une différence des seuils à atteindre selon les recommandations, notamment pour les patients diabétiques ;
- aucune recommandation ne préconise l'utilisation de forts dosages de statines d'emblée (stratégie intensive de traitement médicamenteux) y compris chez les patients en prévention secondaire.

Les données cliniques publiées depuis 2005 ne remettent pas en cause les recommandations en cours sur les règles hygiéno-diététiques et la place respective des différentes classes d'hypolipémiants en prévention cardiovasculaire.

Au-delà de la stratégie thérapeutique par classe, les recommandations sont peu précises en ce qui concerne la (les) statine(s) à privilégier, se contentant de préconiser les molécules ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité CV. Or, cette problématique est particulièrement importante, compte-tenu du poids épidémiologique et économique des dyslipidémies, de la place prépondérante des statines dans la stratégie thérapeutique et des différences de prix existant entre les molécules les plus anciennes, génériques, et les molécules récentes.

La seconde partie du rapport portera sur l'évaluation de l'efficacité et de l'efficacité relatives des différentes statines.

Evaluation comparative des différentes statines en termes d'efficacité, de tolérance et d'efficacité

En France en 2009, la classe des statines comprend cinq molécules différentes : la pravastatine, la simvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine et l'atorvastatine.

Si les recommandations françaises et internationales ont réaffirmé la place des statines comme traitement de première intention dans le cadre de la prévention cardiovasculaire primaire comme secondaire, elles ne se positionnent pas sur l'intérêt relatif de chacune de ces molécules dans la prise en charge de la dyslipidémie et dans la prévention cardiovasculaire, à l'exception de la recommandation allemande (22).

Après avoir rappelé les libellés d'AMM et les conclusions des avis de la commission de la transparence de chacune, une analyse des données de prescriptions permettra de mettre en évidence certains écarts entre les pratiques, les indications et les recommandations. Le rapport s'attachera ensuite à analyser les données scientifiques disponibles afin de comparer les statines entre elles sur des critères d'efficacité et d'efficacité et de déterminer si elles peuvent être hiérarchisées sur l'un ou l'autre de ces critères.

1 AMM et avis de la commission de la transparence sur les statines

Le tableau ci-dessous récapitule les libellés d'AMM et les conclusions des avis de la transparence pour les statines selon les populations. L'indication « réduction de l'hypercholestérolémie » (réduction du LDL-c) est la seule à concerner l'ensemble des molécules disponibles en France. Les autres indications (réduction de la morbi-mortalité CV) et populations (prévention primaire ou secondaire) ne concernent qu'une à trois molécules.

Seules la simvastatine et la pravastatine ont fait la preuve de leur efficacité dans toutes les indications.

L'harmonisation des intitulés des AMM en deux indications principales, « hypercholestérolémie » et « prévention CV », offre une perspective globale des différentes statines, mais génère des difficultés d'interprétation concernant les indications spécifiques associées à chaque statine. Cette harmonisation ne doit pas masquer les différences existant entre les statines et l'importance du profil du patient au moment de la prescription, notamment dans le domaine de la prévention CV.

- Chez les patients hypercholestérolémiques, toutes les molécules peuvent être utilisées pour réduire les taux de LDL-c, toutes les statines ayant fait la preuve de leur efficacité sur ce critère biologique. Toutefois pour assurer la prévention CV, le choix de la molécule devrait privilégier dans l'idéal l'utilisation de statines ayant démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité.
- En prévention cardio-vasculaire, l'évaluation des nouvelles générations de statines reposant sur des études en sous-populations spécifiques, seules les statines ayant démontré un bénéfice **sur le profil du patient** en termes de réduction de la morbi-mortalité devraient être utilisées.

Tableau 4 : Avis de la commission de la transparence (CT) statines

	Simvastatine	Pravastatine	Fluvastatine	Rosuvastatine	Atorvastatine
Réduction hypercholestérolémie (HC)					
- pures	10, 20 et 40 mg OUI	10, 20 et 40 mg OUI	20 et 40 mg OUI	5, 10 et 20 mg OUI	10, 20, 40 et 80 mg OUI
- mixtes	OUI	OUI	OUI - Passage à 80 si échec	OUI	OUI
	1^{ère} statine mise sur le marché (20 mg)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR) définie par rapport à la SIMVA (20 mg)	Pas d'ASMR par rapport à la simvastatine et la pravastatine	Pas d'ASMR par rapport aux autres statines	10 mg si HC légère à modérée : pas ASMR par rapport aux autres statines 40 mg si HC sévère ASMR IV par rapport aux autres statines
Réduction morbi-mortalité (dosages étudiés dans les essais)					
	40 mg	40 mg	80 mg		10 mg
Primaire avec RCV élevé :				Avis CT en cours (étude JUPITER)	
- hyperchol modérée à sévère avec risque CV élevé (autre FDR)		ASMR I (étude Woscops) Avis CT 12-1997			
- HTA + 3 FDR hors diabète (hyperchol +/-)					ASMR II (étude ASCOT) dans la prise en charge - Avis CT 10-2004
- Diabète + 1 autre FDR (hyperchol +/-)	ASMR I (étude HPS) Avis CT 07-2003				Partage* d'ASMR I avec la simva (étude CARDS) - Avis CT 01-2006 Pas d'intérêt de 20,40 ou 80 chez les hyperchol.
Secondaire :					
- Patient coronarien (notamment ATCD IDM/ Angor instable pour la prava)	ASMR I (étude 4S) Hyperchol +/- Avis CT 07-2003	ASMR I (études CARE, LIPID) - LDL-c>1,25g/l CT > 2,5 g/l Avis CT 07-1999			
- post angioplastie coronaire	OUI	OUI		Pas d'ASMR par rapport à SIMVA et PRAVA (étude LIPS) Avis CT 12-2003	
- AOMI / AVC	ASMR I (étude 4S) Sans Hyperchol Avis CT 07-2003				
- Post transplantation cardiaque		ASMR II (étude kobashigawa) Avis CT 12-2000			

*La Commission de la Transparence peut attribuer à une spécialité un «partage d'ASMR» avec une autre spécialité pour laquelle elle a rendu un avis datant de moins de 3 ans dans la même indication et lorsque la concomitance des développements cliniques n'a pas permis de comparaison directe.

2 Pratiques françaises de prescription des statines : une analyse de bases de données

L'analyse des pratiques françaises de prescription des statines, dont nous présentons ici la synthèse, repose sur l'exploitation de trois bases de données. La description précise de ces bases et les résultats complets de leur analyse sont reproduits dans les annexes 8 à 12.

2.1 Description des bases de données exploitées

Trois bases de données ont été exploitées pour appréhender les pratiques de prescription des traitements médicamenteux hypolipémiants en France entre 2006 et 2008.

- Données Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM-IMS) : elles sont le reflet des prescriptions médicales à un instant donné. Elles sont issues d'un recueil d'ordonnances effectué une fois par trimestre sur un panel de 835 médecins (435 spécialistes et 400 médecins généralistes). Ce panel tournant est partiellement renouvelé chaque trimestre (720 médecins « fixes » et 115 nouveaux médecins). Ces médecins exercent en secteur libéral sur le territoire métropolitain (hors Corse et DOM-TOM). Les critères de représentativité du panel sont la région, le niveau d'activité du médecin, l'âge et l'habitat. La représentativité du panel de médecins permet de procéder à des extrapolations nationales.
- Données Thalès-Cegedim : l'observatoire des médecins constituant le panel Thalès-Cegedim, télétransmet de façon volontaire via un logiciel ad hoc un extrait anonyme et codé des dossiers médicaux des patients venus en consultation. Cet observatoire est constitué de 1200 médecins généralistes (MG) et de 800 spécialistes libéraux. Cela permet de recueillir et d'analyser longitudinalement une cohorte de 2,6 millions de patients. La représentativité des médecins de l'observatoire permet de procéder à des extrapolations nationales.
- Les données de l'EGB du Système National d'Information Inter-régime de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM)¹² : il s'agit d'un échantillon permanent de bénéficiaires du régime général, dont les consommations de soins sont suivies au cours du temps. Il permet de relier les caractéristiques administratives et sociodémographiques aux consommations de soins. Sa création a été prévue par l'arrêté 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 de vingt ans au-delà de l'année en cours. Il s'agit d'un échantillon au 97ème, d'environ 600 000 personnes. Les premières données récupérées concernent les soins remboursés à partir du 1^{er} janvier 2003 et sont directement issues de la liquidation¹³ qui a lieu dans les caisses primaires d'assurance maladie du régime général.

Les résultats des trois bases de données seront mis en perspective à la fin de cette partie.

¹² Le SNIIR-AM est un système d'information médicalisé, mis en œuvre par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie à compter du 1^{er} janvier 2004 en application de l'article L 161-28-1 du code de la Sécurité sociale, inter opérable entre la médecine de ville et l'hôpital. Il comprend notamment l'exhaustivité des données de remboursements de l'ensemble des régimes obligatoires, individualisées par patient anonyme et qui portant sur la médecine de ville et les établissements de santé ou médico-sociaux.

¹³ Traitement du dossier par la caisse

Tableau 5. Caractéristiques générales des trois de bases de données

	EPPM	Thalès	EGB
Nb de médecins au total	835 MG et spécialistes libéraux	1200 MG 800 Spécialistes libéraux	Non Applicable (il s'agit de données sur les assurés sociaux)
Nb de patients au total/ prescriptions annuelles	241 804 ordonnances annuelles (Aout 2009)	Cohorte de 2,6 millions de patients	Cohorte de 417 961 patients
Représentativité de la base	Cf annexe 8	Cf annexe 8	Cf. annexe 9
Modalités de recueil	Analyse d'ordonnance papier	Via un logiciel spécifique	Via le SNIIR-AM
Données recueillies	Types de prescriptions, diagnostics et posologies...	Données relatives aux patients, aux médecins, aux consultations, aux prescriptions, aux diagnostics...	Données de remboursement du régime général en provenance de toutes les Caisse primaires d'assurance maladie France et DOM-TOM
Limites et biais méthodologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Une non réponse conduit à la non prise en compte du médecin - Si le dosage et ou le conditionnement n'est pas prescrit, IMS applique les règles de dispensation en pharmacie - Ne comprend pas les DOM 	<ul style="list-style-type: none"> - Recueil sur la base de volontariat = biais de « sous déclaration » possible. - Un même patient peu apparaître plusieurs fois si suivi par plusieurs médecins 	<ul style="list-style-type: none"> - Données limitées aux assurés du régime général et aux soins remboursés - Absence de diagnostic individualisé par patient - Absence de résultats d'examen biologique - Sous-estimation des populations à RCV - Etude rétrospective observationnelle à partir de laquelle aucune relation de causalité ne peut être envisagée - Absence d'informations sur statut tabagique, BMI, exercice physique

2.2 Analyse de la base EPPM (Etude Permanente de la Prescription Médicale)

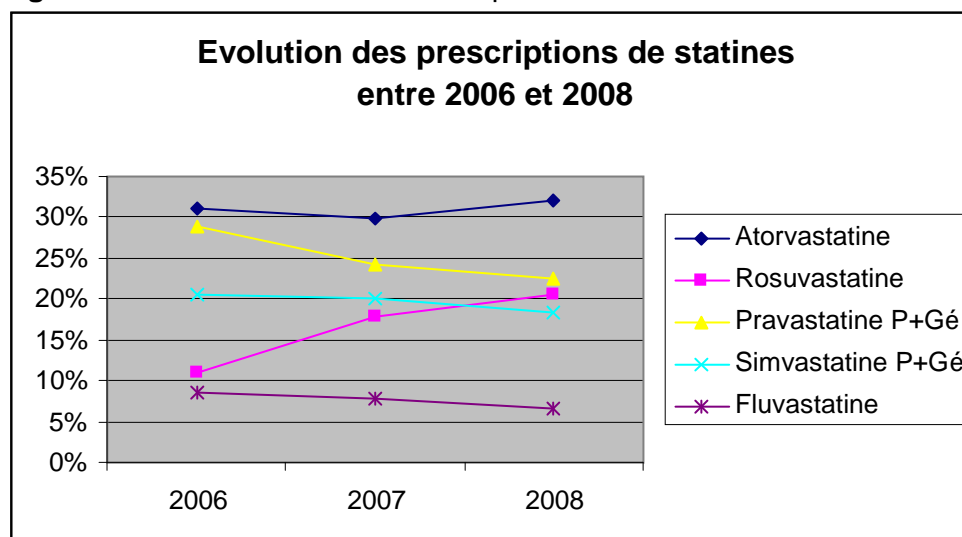
Rappelons que les données disponibles sont issues d'un recueil d'ordonnances effectué quatre fois par an auprès d'un panel de médecins généralistes et spécialistes.

Sur la période 2006-2008, l'extrapolation des données d'échantillonnage permet d'estimer que les statines représenteraient plus de 18 millions de prescriptions annuelles, en France métropolitaine. Dans la classe des hypolipémiants et hypotriglycéridémiants (Classe ATC : C10A), la prescription des statines représentait plus de 70 % des prescriptions chaque année

Les prescriptions de statines ont augmenté de 0,15% entre 2006 et 2007 et ont amorcé une décroissance entre 2007 et 2008 (- 4,89%). En 2007, les statines étaient la quatrième classe la plus prescrite (elles représentaient entre 2,4% et 2,6% des prescriptions totales annuelles).

2.2.1 Description des molécules prescrites tous patients et prescripteurs confondus

Figure 2: Classement des molécules prescrites selon l'année



Source IMS Health/EPPM 2007

Quelle que soit l'année, la molécule la plus prescrite était l'atorvastatine (31% des prescriptions totales de statines en 2006 ; 30% en 2007 et 32% en 2008), avec une diminution de 3,6% des prescriptions entre 2006 et 2007.

En 2007, lorsque génériques et princeps étaient analysés séparément, la simvastatine Gé devenait la deuxième statine la plus prescrite suivie du princeps de la pravastatine.

Les prescriptions de rosuvastatine ont augmenté de 63% entre 2006-2007 et de 9,7% entre 2007-2008. En conséquence, la rosuvastatine était la troisième statine la plus prescrite en 2008 (20,7% des prescriptions), alors qu'elle était la quatrième statine prescrite en 2006 et 2007 (11% en 2006, 17,9% en 2007). Elle est même la deuxième statine la plus prescrite, si les prescriptions des génériques de la simvastatine et de la pravastatine sont isolées de leurs princeps (17,9% en 2007 ; 20,7% en 2008).

La fluvastatine représentaient moins de 10% des prescriptions, quelles que soient les années et, ne possédant aucun générique, décroissaient régulièrement (-8,7% en 2007 et -19,7% en 2008).

On observe une augmentation globale des prescriptions de génériques de la pravastatine et de la simvastatine. Alors qu'ils étaient les statines les moins prescrites en 2006, leur prescription a augmenté de plus de 100% pour la pravastatine et d'environ 40% pour la simvastatine entre 2006 et 2007. En conséquence, en 2008, les génériques étaient les statines les plus prescrites après l'atorvastatine et la rosuvastatine. Les formes génériques de la pravastatine et de la simvastatine restent cependant peu prescrites puisqu'elles sont quasiment au même niveau de prescription que la forme princeps, quel que soit la classe d'âge.

2.2.2 Description des molécules prescrites par médecins prescripteurs

Quelle que soit l'année, 94% des prescriptions étaient réalisées par des médecins généralistes, 5,3% par des cardiologues libéraux et moins de 1% par des endocrinologues.

Comme précédemment, l'atorvastatine était la molécule la plus prescrite pour chaque spécialité médicale. Elle représente plus de 30% des prescriptions effectuées par les médecins généralistes ou les cardiologues libéraux et plus de 50% chez les endocrinologues.

On observe par ailleurs que la part des prescriptions de rosuvastatine augmente régulièrement, se substituant à la pravastatine ou à la simvastatine, quel que soit le prescripteur.

A partir de 2006, la prescription des génériques a augmenté quel que soit le prescripteur. Les spécialités génériques étaient plus fréquemment prescrites par les MG (11% en 2006, 21% en 2007 et 24% en 2008) que par les cardiologues libéraux (6% en 2006, 13% en 2007 et 19% en 2008) et les endocrinologues libéraux (5% quelle que soit l'année).

2.2.3 Description des dosages les plus prescrits par molécule et par classe d'âge **Description des patients**

Les patients âgés de plus de 55 ans représentent plus de 80% des prescriptions de statines, quelle que soit l'année étudiée. Les patients âgés de 65 à 74 ans absorbent 30% des prescriptions (annexe 9).

Une analyse par molécule, par dosage et par classe d'âge a été réalisée (annexe 9). Il en ressort les informations suivantes :

- Pour l'atorvastatine : quelle que soit la classe d'âge, le dosage majoritairement prescrit était le 10 mg, suivi de façon équivalente des dosages de 20 et 40 mg. La prescription du 80 mg était rare.
- Pour la rosuvastatine, le plus faible dosage (5 mg) était prescrit pour la majorité des classes d'âge excepté pour les patients âgés de 20 à 39 ans, pour lesquels elle est prescrite en 10 mg. La prescription du dosage 20 mg restait très minoritaire.
- Pour la simvastatine, que ce soit la forme princeps ou générique, plus des trois quarts des prescriptions étaient à 20 mg. Entre 10 et 20% des prescriptions étaient à 40 mg, excepté pour les patients âgés de 20 à 39 ans pour lesquels la forme princeps à 40mg représente 34% des prescriptions. Le plus faible dosage (10 mg) était rare (moins de 5% des prescriptions).
- Pour la pravastatine princeps ou générique : les dosages les plus prescrits étaient à 20 et 40 mg (conforme aux posologies de l'AMM). Plus de 60% des prescriptions étaient à 20 mg, quelle que soit la classe d'âge. La prescription de la pravastatine, molécule plus ancienne et mieux documentée (AMM 1989) était privilégiée chez le sujet âgé.
- Enfin, pour la fluvastatine : entre 40 et 74 ans, les dosages 40 et 80 mg étaient les plus prescrits (respectivement 30 et 40% des prescriptions). Chez les plus de 75 ans, 40% des prescriptions étaient à 40 mg. Le dosage à 20 mg était peu prescrit, excepté chez les patients âgés de 20 à 39 ans.

2.2.4 Que faut-il retenir ?

L'atorvastatine est la molécule la plus prescrite, quel que soit le prescripteur et quel que soit l'âge des patients. Sa progression est stable entre 2006 et 2008.

La rosuvastatine est la molécule qui connaît la plus forte croissance entre 2006 et 2008 (+79%), tandis que la pravastatine et la simvastatine ne cessent de décroître (respectivement -25% et -16%).

La part des génériques dans les prescriptions augmente de 112% sur la période 2006-2008. Les formes génériques de la pravastatine et de la simvastatine restent cependant insuffisamment prescrites, quelle que soit la classe d'âge.

Les dosages prescrits étaient globalement conformes aux posologies des AMM.

2.3 Analyse du panel Thalès-Cegedim

Rappelons que les données disponibles sont issues d'un recueil longitudinal de dossiers anonymisés de patients auprès d'un panel de médecins généralistes et spécialistes volontaires. Les données concernent l'année 2007.

La base Thalès-Cegedim permet d'associer à chaque prescription un diagnostic. Pour chaque spécialité pharmaceutique prescrite, le médecin identifie un diagnostic dans une liste prédéfinie. Si l'ordonnance comporte plusieurs spécialités pharmaceutiques, un diagnostic doit être associé individuellement ; un même diagnostic peut être associé à plusieurs spécialités pharmaceutiques.

La représentativité des médecins de l'observatoire (56 000 MG et 3 800 cardiologues libéraux) a permis de procéder à des extrapolations France métropolitaine (cf annexe 10).

2.3.1 Description de la population étudiée

► La sélection des patients dans l'étude

Une première extraction des patients a eu lieu selon les critères suivants : patients âgés de plus de 18 ans, traités par statines pendant au moins trois mois consécutifs au cours de l'année 2007, soit un total de 553 007 patients suivis par les cardiologues libéraux et 4 803 682 patients suivis par les MG.

Cette population a été analysée selon deux critères (les facteurs de risque cardiovasculaire et les maladies cardiovasculaires). Les caractéristiques CV retenues pour l'analyse ont été notamment la dyslipidémie, l'hypertension, le tabagisme, le surpoids, le diabète, l'obésité¹⁴ et l'âge.

¹⁴ Selon les recommandations de l'Afssaps, les FDR à retenir pour évaluer le risque CV sont, entre autres, l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le tabac, l'âge et le diabète. Le surpoids et l'obésité n'y sont pas inclus et sont considérés par l'institution comme des critères associés à la dyslipidémie. Le panel Thalès adopte donc une définition différente et élargie des FDR CV.

La population a ensuite été reclassée en prévention primaire et secondaire.

- Patients en prévention primaire : patients sans maladie cardiovasculaire d'origine athéromateuse avérée, mais qui peuvent présenter toutefois un ou plusieurs FDR CV. Certains de ces patients peuvent avoir d'autres pathologies cardiaques sous jacentes (sans lien direct avec les pathologies d'origine athéromateuse), telles qu'une insuffisance cardiaque (IC), des troubles du rythme, ou une valvulopathie. Le but du traitement est de prévenir la survenue de maladies ou d'événements cardiovasculaires liés à l'athérome. Deux sous-populations ont été identifiées :
 - Sous-population T1 sans maladie cardiovasculaire d'origine athéromateuse, ni FDR CV autre que la dyslipidémie ;
 - Sous-population T2 avec FDR cardiovasculaires (dyslipidémie et/ou autres FDR) mais sans maladie cardiovasculaire d'origine athéromateuse avérée.
- Patients en prévention secondaire : patients ayant eu une maladie cardiovasculaire avérée d'origine athéromateuse comme IDM, angor, AVC, AIT, AOMI, avec ou sans FDR CV. Ces patients peuvent avoir d'autres pathologies cardiaques, notamment des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque ou une valvulopathie. Le but du traitement est de prévenir la récurrence ou l'aggravation des maladies d'origine athéromateuse.

Tableau 6. Récapitulatif des populations et effectifs issus de la base Thalès

Cardiologues libéraux 553 007 patients			MG 4 803 682 patients	
7 723	(1,4%)	Prévention primaire Population T1(sans FDR à l'exception de la dyslipidémie)	225 138	(4,7%)
191 797	(34,7%)	Prévention primaire Population T2 (avec FDR : dyslipidémie et/ou autres FDR)	3 167 522	(65,9%)
353 487	(63,9%)	Prévention secondaire	1 411 022	(29,4%)

► Répartition par sexe et âge des patients traités par statines

La répartition homme/femme était identique en prévention primaire, quel que soit le prescripteur. On observe cependant que les patients sans facteur de risque à l'exclusion de la dyslipidémie sont plus souvent des femmes (environ 65% des patients suivis), alors que plus de la moitié des patients, présentant au moins un facteur de risque autre que la dyslipidémie, étaient des hommes. En prévention secondaire, plus de 71% étaient des hommes.

La répartition par âge des patients en prévention primaire indique qu'on observe plus de patients jeunes parmi les patients sans FDR autre que la dyslipidémie (16% étaient âgés de moins de 40 ans) que parmi les patients avec un FDR associé (12% étaient âgés de moins de 50 ans). En prévention secondaire, 59% des patients ont entre 60 et 79 ans. Par ailleurs, les patients suivis par les cardiologues libéraux étaient plus âgés que ceux suivis chez les MG.

2.3.2 Description des molécules prescrites par profil de patients

► Description des molécules prescrites chez les nouveaux patients traités

La notion de « nouveau patient » recouvre à la fois les patients nouvellement traités par des hypolipémiants et les nouveaux patients dans la clientèle du médecin. Dans ce dernier cas, les patients peuvent être déjà sous traitement médicamenteux hypolipémiant (initié à l'hôpital, par d'autres MG, ou des cardiologues libéraux).

Quel que soit le prescripteur, plus de 90% des nouveaux patients avaient une prescription de statine en monothérapie hypolipémiante.

L'atorvastatine était la molécule la plus prescrite, que le patient soit en prévention primaire ou secondaire. En prévention primaire, la seconde molécule prescrite était la rosuvastatine suivie de la simvastatine ; alors qu'en prévention secondaire, il s'agissait de la pravastatine suivie de la rosuvastatine.

► **Description des molécules prescrites chez les patients en prévention primaire sans FDR CV ni maladie d'origine athéromateuse**

Il ressort de notre analyse des données 2007 que :

- l'atorvastatine était la molécule la plus prescrite quel que soit le prescripteur (34% des prescriptions chez les MG ; 37% chez les cardiologues libéraux) essentiellement à 10 mg,
- la rosuvastatine concernait 22% des prescriptions chez les MG et 27% chez les cardiologues, essentiellement à 5 mg,
- la pravastatine concernait 17% des prescriptions chez les MG et 16% chez les cardiologues, essentiellement à 20 mg.

La répartition de ces trois molécules et des doses prescrites était donc sensiblement identiques selon les prescripteurs. Des différences ont en revanche été observées concernant la simvastatine et la fluvastatine, moins prescrites par les cardiologues libéraux (respectivement 11% et 3% des cas) que chez les MG (17% et 7%). Notons par ailleurs que les spécialités génériques sont plus fréquemment prescrites chez les MG que chez les cardiologues libéraux.

Les prescriptions de forts dosages d'atorvastatine étaient rares (environ 1% des prescriptions d'atorvastatine) ce qui n'est pas surprenant dans une population dyslipidémique sans autre FDR ni pathologie CV. Quant à la prescription de fluvastatine à 80 mg, elle reflétait plus une pratique des cardiologues libéraux que des MG.

La prescription de statines avec d'autres hypolipémiants était peu fréquente (maximum 6% des patients pour chaque statine), quel que soit le prescripteur. Cependant, on observe des traitements concomitants par statines et fibrates, bien que cette association soit déconseillée dans les recommandations de l'Afssaps.

Quels que soient la molécule et le prescripteur, 75% à 95% des patients n'ont eu aucune modification thérapeutique (posologie et/ou molécule et/ou autre hypolipémiant) dans l'année d'observation. Ce sont les patients traités par rosuvastatine qui sont le plus concernés par le changement thérapeutique (25% des patients traités par rosuvastatine sur la dernière ordonnance avaient changé de statines ou de classes d'hypolipémiants au cours de l'année) sans qu'il soit possible d'en expliquer les raisons en l'absence d'information sur la séquence de ces modifications thérapeutiques.

► **Description des molécules prescrites chez les patients en prévention primaire associant des FDR CV sans maladie d'origine athéromateuse**

L'analyse de cette sous-population a révélé que 25% des patients chez les cardiologues libéraux et 14% chez les MG étaient traités avec une statine, même en l'absence de dyslipidémie. Ces patients avaient majoritairement 1 ou 2 FDR associés (notamment HTA et âge) : 67% chez les cardiologues libéraux et 48% chez les MG.

L'atorvastatine, essentiellement à 10 mg, restait la molécule privilégiée par les prescripteurs (30% des prescriptions de MG et 34% chez les cardiologues libéraux), suivie majoritairement de la pravastatine (20 mg) chez les cardiologues libéraux (22% des prescriptions) et de la simvastatine 20 mg ou de la pravastatine 20 mg chez les MG (chacune 21% des prescriptions). La rosuvastatine est prescrite dans 16% des cas, quel que soit le prescripteur. Les MG comme les cardiologues prescrivent peu la fluvastatine (6%), le plus souvent à 80 mg. Les MG prescrivent plus de génériques que les cardiologues libéraux (jusqu'à deux fois plus de prescriptions).

Les prescriptions associant une statine et un autre hypolipémiant concernaient peu de patients (de 1,4 à 5,6% selon les statines et les prescripteurs).

Quels que soient la molécule et le prescripteur, 71% à 92% des patients n'ont eu aucune modification thérapeutique (posologie et/ou molécule et/ou autre hypolipémiant) dans l'année d'observation. Ce sont les patients traités par rosuvastatine et par fluvastatine qui sont le plus concernés par le changement thérapeutique, sans qu'il soit possible d'en connaître les raisons.

► Description des molécules prescrites chez les patients en prévention secondaire

La majorité des patients présentait au moins un FDR, l'HTA étant le plus fréquent. Les maladies CV les plus fréquentes dans cette population étaient la maladie coronaire (angor et/ou infarctus du myocarde), l'AOMI et l'AVC.

L'atorvastatine (10 mg) dominait encore les prescriptions (32% des prescriptions quel que soit le prescripteur) bien qu'elle ne possède aucune indication validée en prévention secondaire dans l'AMM, contrairement à la pravastatine molécule la plus fréquemment prescrite après l'atorvastatine (20% et 22% des prescriptions selon le prescripteur).

La rosuvastatine concernait 15% des patients chez les MG et 18% chez les cardiologues, malgré son absence d'indication validée dans l'AMM en prévention secondaire.

Comme dans les deux autres populations, les MG prescrivaient plus de génériques que les cardiologues libéraux.

Enfin, il est à noter que la prise en charge médicamenteuse des patients en prévention secondaire ne ressort pas comme systématique dans la base. En 2007, 39% des patients en prévention secondaire, suivis par un médecin généraliste, n'avaient pas reçu de statines, ni de fibrates, sur l'année en cours.

2.3.3 Ce qu'il faut retenir

En 2007, l'atorvastatine était la molécule la plus prescrite, avec plus de 30% des patients traités, quels que soient le prescripteur et le profil des patients (nouveau patient, prévention primaire ou secondaire).

En prévention primaire, les molécules les plus fréquemment prescrites après l'atorvastatine chez les MG et les cardiologues sont : la rosuvastatine (23% ; 27%) et la pravastatine (16% ; 17%) chez les patients sans autre FDR CV que la dyslipidémie, ni maladie CV avérée ; la pravastatine (21% ; 22%), la simvastatine (21% ; 15%) et la rosuvastatine (17% ; 15%) chez les patients présentant un FDR autre que la dyslipidémie.

Les pratiques étaient assez proches entre les deux sous-populations étudiées, suggérant que la prise en charge médicamenteuse des patients en prévention primaire soit peu différenciée suivant la présence ou non de FDR cardiovasculaire.

En l'absence d'autres FDR CV que la dyslipidémie, ni maladie CV avérée, les prescripteurs ont tendance à prescrire des molécules ne disposant pas de génériques ou les molécules princeps (atorvastatine, rosuvastatine, pravastatine princeps).

La recommandation de l'Afssaps sur les prescriptions des plus faibles dosages d'emblée semble bien respectée par les prescripteurs.

En prévention secondaire, la seconde molécule la plus prescrite est la pravastatine, quel que soit le prescripteur. Les pratiques de prescriptions étaient assez similaires à celles observées dans les populations suivies en prévention primaire, malgré des profils de patients et niveaux de risque CV différents.

Globalement, les médecins généralistes prescrivent plus de génériques que les cardiologues libéraux.

2.4 Analyse de la base EGB (Echantillon généraliste des bénéficiaires)

L'EGB (Echantillon généraliste des bénéficiaires) est un échantillon au 1/97^e de la population du régime général *stricto sensu*. Les prestations des patients de l'EGB proviennent du SNIIR-AM¹⁵ et couvrent les prestations prescrites, délivrées et remboursées, avec une durée de conservation des données de vingt ans au-delà de l'année en cours.

2.4.1 Description de la population étudiée

► La sélection des patients dans l'étude

Les analyses ont été réalisées sur les patients :

- ayant eu un remboursement d'au moins une boîte de statine entre 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2008 ;
- ayant eu trois mois consécutifs de remboursement d'une statine ;
- sans remboursement de statines 12 mois avant la première date d'achat identifiée.

Il s'agit donc de patients en initiation de traitement.

Pour chaque patient, nous avons défini ses principaux facteurs de risque (diabète, hypertension, âge/sexe¹⁶) à partir des traitements associés ou en identifiant son appartenance ou non à un régime ALD (méthode en annexe 11 et 12).

Les patients en prévention secondaire ont été définis comme les patients souffrant d'une affection athéromateuse à type d'angor, d'IDM, de maladies vasculaires avérées (AVC, AIT, AOMI) ou ayant eu une revascularisation¹⁷ ou un traitement médicamenteux antiangoreux¹⁸ pendant au moins trois mois consécutifs entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2008.

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.

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

- Patients sans FDR CV, c'est-à-dire non diabétiques et non hypertendus et hommes de moins de 50 ans ou femmes de moins de 60 ans.
- Patients avec un des FDR CV suivants : diabète, hypertension artérielle, association âge/sexe hommes \geq 50 ans ou femmes \geq 60 ans.
- Patients avec au moins deux des trois FDR CV précédemment cités.

► Description de la population étudiée

Dans la base, 11 123 patients en initiation de traitement ont été recensés, soit 2,7% [2,3% - 3,1%] de la population de l'EGB. Par extrapolation, on estime la population correspondante en France métropolitaine entre 1,4 et 1,9 millions de personnes.

Les patients en prévention secondaire représentent 18% de l'échantillon. Les patients en prévention primaire se répartissent selon : 12% sans FDR, 24 avec un FDR et 46% avec au moins deux FDR.

Les patients en prévention secondaire sont en moyenne plus âgés qu'en prévention primaire (environ 10 ans de plus) et sont plus souvent des hommes.

¹⁵ 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.

¹⁶ Nous avons considéré comme un facteur de risque à part entière : les hommes de 50 ans ou plus ; les femmes de 60 ans et plus.

¹⁷ Les codes CIM10 utilisés pour sélectionner ces patients sont donnés en annexe 11 (Tableau N°21)

¹⁸ Les codes CIP ou les classes ATC des médicaments sélectionnés sont donnés en annexe 11 (Tableau N°22)

2.4.2 Description des molécules remboursées en initiation de traitement par profil de patients

► Description des molécules prescrites, tous patients en initiation de traitement

Sur l'ensemble de l'échantillon (patients en initiation de traitement, avec au moins trois mois consécutifs de traitement remboursés), quatre molécules couvrent 70% des patients. L'atorvastatine est la molécule la plus remboursée (33% des patients), majoritairement à un dosage de 10mg (64% des remboursements d'atorvastatine). Les molécules les plus remboursées ensuite sont : la rosuvastatine (25%, dont 85% à 5mg) et, dans des proportions identiques, la simvastatine (18% dont 77% à 20mg) et la pravastatine (18% dont 72% à 20mg).

► Description des molécules prescrites, patients en initiation de traitement et en prévention primaire

Les deux molécules les plus remboursées chez les patients en prévention primaire sont l'atorvastatine et la rosuvastatine, que les patients présentent des FDR ou non. La rosuvastatine est préférée chez les patients sans facteur de risque (32% des patients, principalement à 5mg), tandis que l'atorvastatine est préférée lorsque les patients présentent au moins deux FDR (34%, principalement à 10 mg). Chez les patients avec un seul facteur de risque, les deux molécules sont remboursées dans des proportions identiques (28% et 30%).

La simvastatine et la pravastatine (principalement à 20 mg) concernent chacune moins de 20% des patients en prévention primaire, quel que soit le nombre de FDR associés.

► Description des molécules prescrites, patients en initiation de traitement et en prévention secondaire

En prévention secondaire, l'atorvastatine est la molécule la plus remboursée (44% des patients), principalement à 10 mg (17%) et 40 mg (14%).

Les molécules les plus courantes sont ensuite : la pravastatine (19%, pour moitié à 20 mg et pour moitié 40 mg) ; la rosuvastatine (18%, principalement à 5 mg) et la simvastatine (16%, principalement à 20 mg).

2.4.3 Autres résultats

Rappelons que les résultats présentés concernent, comme précédemment, des patients en initiation de traitement médicamenteux, avec au moins trois mois consécutifs de remboursements de statines entre 2006 et 2008.

► Examens biologiques

Dans 10% des cas, aucun bilan lipidique n'a été enregistré dans le système d'information de l'assurance maladie dans l'année précédant la première délivrance de statine, sans qu'il soit possible de savoir si cet examen n'a pas été réalisé dans un établissement pour lequel l'information individuelle n'était pas disponible (par exemple en hôpital public). Cette proportion est de 7% en prévention primaire et de 20% en prévention secondaire.

L'Afssaps recommande un dosage systématique des transaminases dans les trois mois qui suivent la mise en route du traitement. Un dosage était effectué chez 43% des patients entre 1 à 6 mois après la date de début d'achat de la statine, avec une absence totale de dosage dans 23% des cas. Dans un tiers des cas, un dosage a été effectué avant le premier achat de statine.

► Arrêts de traitement et modifications thérapeutiques

On observe que 22% des patients ont définitivement arrêté leur traitement au moment de la fin de la durée de suivi. Les patients en prévention primaire sans FDR sont les plus concernés (37%) avec les patients en prévention primaire et un seul FDR (28%). Les patients en prévention secondaire sont les plus persistants (12% d'arrêt de traitement).

Les changements thérapeutiques de molécules ou de dosages concernent respectivement 20% et 18% des patients de l'échantillon. Ils étaient plus fréquents chez les patients en prévention secondaire (respectivement 25% et 26%) que chez les patients en prévention primaire (respectivement 19% et 16%).

► **Prescription d'autres hypolipémiants**

Dans 27% des cas, la prescription de statines est associée avec un autre hypolipémiant, délivré pendant au moins trois mois consécutifs. Le début de consommation d'autres hypolipémiants était antérieur au début de la statine dans 19% des cas.

Les plus concernés par une bithérapie sont les patients en prévention primaire avec deux FDR (31%), puis les patients en prévention secondaire (27%).

2.4.4 Ce qu'il faut retenir

Concernant le dépistage de la dyslipidémie, moins de 10% des patients en initiation de traitement médicamenteux n'avaient pas eu de bilan lipidique remboursés en ville ou à l'hôpital privé dans l'année précédant la première prescription. Concernant la surveillance biologique, seuls 43% des patients avaient eu un dosage des transaminases au cours des six premiers mois suivant la première prescription de statines, comme recommandé par l'Afssaps (2005).

Sur le plan des molécules prescrites en initiation de traitement, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg dominaient l'ensemble de l'arsenal thérapeutique en prévention primaire. L'atorvastatine, dispensée à 10 mg ou 40 mg, est prédominante en prévention secondaire.

Un arrêt de traitement est observé chez 22% des patients en initiation de traitement, principalement en prévention primaire sans facteur de risque (37%). Cette proportion est réduite en prévention secondaire (12,5%).

2.5 Synthèse : Mise en perspective des résultats des trois bases de données

L'analyse de trois échantillons de populations issus de trois bases de données différentes permet : d'une part, de confronter les résultats sur des populations communes ; et d'autre part, d'avoir des informations complémentaires sur des populations spécifiques.

Les limites spécifiques aux trois bases ont été rappelées en début de chapitre. La limite principale des trois bases est l'insuffisance –voire l'absence- de données cliniques individuelles. S'il est possible de recouper certaines données pour caractériser le patient en termes de prévention primaire ou secondaire, ou en termes d'initiation de traitement, aucune des bases disponibles ne permet de connaître le niveau de LDL-c des patients. Il est donc impossible d'associer le traitement du patient avec une valeur cible attendue et/ou atteinte.

2.5.1 Description des populations

► **Profil des prescripteurs**

En 2007, près de 19 millions (18 962 401) d'actes de consultations ayant conduit à des prescriptions de statines ont été réalisés en France (hors DOM-TOM et Corse [données EPPM-IMS]).

Dans l'EPPM, 93% des prescriptions, correspondant à environ 5,6 millions de patients d'après le panel Thalès, étaient réalisées par les MG en 2007 (environ 7% par les cardiologues libéraux).

La prescription d'hypolipémiants étant principalement réalisée par les MG, la comparaison des données de ces trois bases a été centrée sur ces prescripteurs.

► **Profil des patients**

Qu'il s'agisse de Thalès ou de l'EGB, l'âge moyen de la population est de 65 ans avec environ 90% de plus de 50 ans. Ces données sont cohérentes avec celles issues de l'EPPM où 83% des prescriptions ont été effectuées chez des patients de 55 ans ou plus.

Dans le panel Thalès, 24% des patients ont été diagnostiqués diabétiques. Dans l'EGB, les patients diabétiques représentent 23% des patients mais cette proportion ne concerne que les patients traités.

Dans le panel Thalès, 62,5% des patients ont eu un diagnostic d'hypertension traitée ou non. Dans l'EGB, 71% des patients étaient traités par un médicament antihypertenseur (seuls les patients traités sont pris en compte dans l'EGB, s'agissant de données de remboursement).

Dans le panel Thalès, 29% des patients étaient classés en « prévention secondaire » et ils étaient 19% dans l'EGB¹⁹. En effet, les diagnostics ne sont enregistrés dans l'EGB qu'en cas d'exonération du ticket modérateur (prise en charge en ALD), sans garantie d'exhaustivité²⁰.

2.5.2 Description des molécules par profil de patients

Quels que soit l'année, la base, le profil des patients ou des prescripteurs, l'atorvastatine représente plus de 30% des prescriptions de statines. La fluvastatine ne représente jamais plus de 7% des prescriptions.

Le classement des autres molécules dépend du profil des patients ou des prescripteurs.

En initiation de traitement (bases EGB et Thalès), l'atorvastatine représente 33% des prescriptions ou des achats de statines. Viennent ensuite la rosuvastatine (entre 20% et 25%), puis la pravastatine et la simvastatine (environ 18%).

Il est plus délicat de comparer les résultats des analyses en prévention primaire et secondaire, tant les données et les méthodes qui ont permis de distinguer les patients sur ces critères dans les bases Thalès (chiffres sur l'ensemble des patients traités sur 2007) et EGB (chiffres en initiation de traitement sur la période 2006-2008) sont différentes.

En prévention primaire sans facteur de risque, les résultats issus des deux bases de données sont globalement concordants avec une domination de l'atorvastatine et de la rosuvastatine qui représentent plus de 55% des prescriptions ou des patients traités. La simvastatine et la pravastatine concernent chacune moins de 20% des prescriptions ou des patients.

En prévention primaire avec facteur de risque, on retrouve l'atorvastatine comme première molécule prescrite sur l'ensemble des patients sous traitement (Thalès) ou achetée en initiation de traitement (EGB). Sur la seconde molécule, les résultats des deux bases EGB et Thalès ne sont pas concordants, car ils ne couvrent pas la même réalité. La base Thalès indique qu'en 2007, la pravastatine est la seconde molécule la plus prescrite sur l'ensemble des patients traités, quel que soit le prescripteur. La base EGB indique que la rosuvastatine est la seconde molécule achetée en initiation de traitements entre 2006 et 2008. La différence observée entre les deux bases pourrait en partie s'expliquer par le fait que les initiations de traitement dans l'EGB incluent l'année 2008, année au cours de laquelle la prescription de rosuvastatine a augmenté de plus de 21% selon les données de l'EPPM (annexe 9). Cela semblerait donc indiquer que la rosuvastatine serait en train de se substituer à la pravastatine en prévention primaire avec facteur de risque. Cette hypothèse est à rapprocher de l'analyse de l'EPPM par tranche d'âge, montrant schématiquement que les patients les plus jeunes ont plus de chances de se voir prescrire une des molécules les plus récentes, alors que les patients les plus vieux poursuivent leur traitement avec les molécules les plus anciennes.

En prévention secondaire, l'atorvastatine est la première molécule prescrite ou achetée en initiation de traitement, suivie par la pravastatine.

¹⁹ Soit d'après une maladie déclarée dans le cadre de la prise en charge à 100% par l'assurance maladie, soit, sur la base de la délivrance d'un traitement anti-angoreux spécifique pendant plus de 3 mois consécutifs

²⁰ En effet, il est courant que le médecin traitant ne demande pas d'extension d'ALD pour un patient déjà en ALD : par exemple, un patient en ALD pour diabète, qui fait un AIT, n'aura pas de nouvelle demande d'ALD pour ce diagnostic. Inversement, lors de la découverte d'un diabète à l'occasion d'un AIT, le diagnostic d'AIT sera rapporté mais pas celui de diabète.

2.5.3 Respect des recommandations, des AMM et des avis de la CT

En 2005, l'Afssaps recommandait de prescrire en première intention les statines ayant fait la preuve de leur efficacité sur des preuves cliniques.

L'atorvastatine est dominante dans les pratiques de prescription, quels que soient le profil des prescripteurs et des patients. Selon les avis de la CT, cette dominance ne se justifie pas. En effet, elle n'a obtenu que des ASMR IV et V sur la réduction de l'hypercholestérolémie. Les ASMR I²¹ et II obtenus concernaient la prévention primaire avec risque cardiovasculaire élevé. Aucun ASMR n'a été attribué à l'atorvastatine en prévention secondaire. Sa place dans l'ensemble des prescriptions pourrait s'expliquer par le fait que l'hypertension est un FDR fréquent et que l'atorvastatine dispose d'un essai spécifique sur l'HTA (ASCOT) ayant conduit à une ASMR II sur cette population. Enfin, jusqu'en mars 2010, l'atorvastatine 10 mg était moins chère que les génériques de la pravastatine et de la simvastatine 40 mg. Elles sont aujourd'hui sensiblement au même prix.

Concernant la rosuvastatine, le dernier avis de la transparence (avril 2009) indique qu'en l'état actuel des connaissances, pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique²². Pourtant, les données montrent que la rosuvastatine est la seconde molécule la plus prescrite en initiation de traitement.

En prévention primaire, les molécules les plus prescrites ont fait la preuve de leur efficacité dans la population primaire à haut risque CV avec ou sans dyslipidémie. Pour autant, la pravastatine et la simvastatine, qui disposent d'une ASMR I et d'une forme générique, sont moins prescrites que l'atorvastatine. De plus, les pratiques observées semblent, sous réserve des limites de comparabilité des bases disponibles, être en train d'évoluer, avec une substitution de la rosuvastatine par rapport à la pravastatine en prévention primaire.

En prévention secondaire, les seules molécules ayant obtenu une ASMR I ou II sont la pravastatine et la simvastatine. En initiation de traitement, ces deux molécules ne concernent respectivement que : 15% et 12% des patients avec un IDM (61% des patients sont sous atorvastatine) ; 15% et 18% des patients avec un angor (45% sont sous atorvastatine).

Au final, concernant la prévention du risque cardiovasculaire, les AMM et les avis de la commission de la transparence ne sont pas suivis dans la pratique médicale.

Soulignons, enfin, que les dosages prescrits en initiation de traitement sont globalement conformes aux posologies des AMM.

3 Données cliniques comparant les différentes statines

3.1 Efficacité des statines sur la réduction de la mortalité toutes causes et des événements CV

3.1.1 Présentation des études publiées après 2005

Trois études (PROVE-IT, IDEAL et TNT) ayant comparé les statines entre elles ont été identifiées depuis les recommandations Afssaps de 2005 (1).

²¹ Chez les diabétiques, l'atorvastatine partage cette ASMR I avec son comparateur la simvastatine 40 mg.

²² Le 21 juin 2010, la rosuvastatine a obtenu une extension d'indication en prévention primaire « chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire » ; cette indication est actuellement en cours d'évaluation par la commission de la Transparence

PROVE-IT (56)

Objectif : déterminer la non-infériorité entre l'atorvastatine 80 mg et la pravastatine 40 mg après 24 mois en termes de prévention d'événements cardiovasculaires (critère combiné) chez 4172 patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu dans les 10 jours précédant l'inclusion.

Méthode : étude de non-infériorité, contrôlée, randomisée en double-aveugle (niveau de preuve 1)
Critères d'inclusion et caractéristiques des patients : patients adultes hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu dans les 10 jours précédant l'inclusion. Age moyen : 58 ans. LDL-c moyen à l'inclusion : 1,06 g/l. Les caractéristiques de patients à l'inclusion étaient comparables à l'exception des antécédents de maladie artérielle périphérique significativement plus fréquents dans le groupe pravastatine 40 mg.

Critère de jugement principal : nombre d'événements cardiovasculaires (critère combiné) incluant les décès toutes causes, les IDM, les angors instables nécessitant une hospitalisation, les revascularisations, et les AVC.

La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence était inférieure à une limite fixée à 22%.

Résultats : Après un suivi moyen de 24 mois, 26,3% des patients sous pravastatine 40 mg *versus* 22,4% des patients sous atorvastatine 80 mg ont présenté un événement cardiovasculaire, RR 16%, IC 95% [5 - 26], p=0,005. La non-infériorité des traitements médicamenteux n'a pas été démontrée.

IDEAL (57)

Objectif : Comparer l'efficacité de l'atorvastatine à forte dose (80 mg) par rapport à la simvastatine 20 mg en termes d'événements coronaires majeurs (critère combiné) chez 8888 patients avec antécédents d'IDM.

Méthode : étude comparative, randomisée en ouvert (niveau de preuve 2)

Critères d'inclusion et caractéristiques : patients adultes de moins de 80 ans avec antécédents d'IDM et éligibles à un traitement par statines. Age moyen : 62 ans. LDL-c moyen à l'inclusion : 1,22 g/l.

Critère de jugement principal : nombre d'événements coronaires majeurs incluant les décès coronariens, IDM non fatals nécessitant une hospitalisation, arrêt cardiaque récupéré.

Résultats : Après un suivi moyen de 4,8 ans, des événements coronaires majeurs ont été observés chez 463/4449 patients (10,4%) du groupe simvastatine 20 mg *versus* 411/4493 patients (9,3%) du groupe atorvastatine 80 mg, HR 0,89, IC 95% [0,78 – 1,01], NS.

Après 4,8 ans de suivi, chez les patients avec antécédents d'IDM le traitement par atorvastatine à forte dose (80 mg) n'a pas permis de réduire significativement le nombre d'événements coronaires majeurs par rapport à la simvastatine 20 mg.

TNT (58)

Objectif : Comparer l'efficacité et la tolérance de l'atorvastatine à forte dose (80 mg) par rapport à l'atorvastatine à dose usuelle (10 mg) en termes d'événements cardiovasculaires majeurs (critère combiné) chez 10 001 patients avec une maladie coronaire stable.

Méthode : étude comparative, randomisée en double-aveugle (niveau de preuve 1)

Critères d'inclusion et caractéristiques : patients adultes avec maladie coronaire avérée définie par un antécédent d'IDM, un angor associé à une maladie coronaire athéroscléreuse, un antécédent de revascularisation coronaire. Age moyen : 61 ans. LDL-c moyen à l'inclusion : 0,97 g/l.

Critère de jugement principal : nombre d'événements cardiovasculaires majeurs incluant les décès coronariens, IDM non fatal, arrêts cardiaques récupérés, AVC fatals et non-fatals.

Résultats : 434/4995 des patients (8,7%) sous atorvastatine 80 mg *versus* 548/5006 des patients (10,9%) sous atorvastatine 10 mg ont présenté un événement cardiovasculaire majeur, HR 0,78, IC95% [0,69 – 0,89], p<0,001. Le risque absolu a été réduit de 2,2%.

Au cours de ce suivi, des élévations significatives des ALAT de 1,2% dans le groupe atorvastatine 80 mg *versus* 0,2% dans le groupe atorvastatine 10 mg ont été observée (p<0,001).

Après 4,9 ans de suivi, chez les coronariens avérés le traitement par atorvastatine à forte dose (80 mg) a permis de réduire significativement le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport à l'atorvastatine 10 mg aux dépens d'effets indésirables hépatiques plus importants (augmentation des ALAT).

3.1.2 Méta-analyse des essais publiés sur l'efficacité des statines en termes de mortalité toutes causes

Si de nombreuses méta-analyses ont déjà été effectuées dans ce domaine (cf. Tableau 8), la réalisation d'une nouvelle méta-analyse se justifiait principalement par le fait qu'aucune des méta-analyses publiées n'avait étudié la mortalité toutes causes comme critère principal à partir de 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, telle la méta-analyse la plus récemment publiée, qui visait la prévention primaire (59). De plus, de nouveaux essais comme JUPITER (rosuvastatine) n'avaient pu être pris en compte.

La méthodologie et les résultats détaillés de cette méta-analyse sont présentés dans le fichier annexé à ce document. Seule une synthèse est proposée ci-après.

► Objectifs et méthode

Objectifs

L'objectif principal de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité des statines en termes de mortalité toutes causes. Les calculs ont concerné l'ensemble des statines à l'exclusion de la cérivastatine²³. La lovastatine n'étant pas commercialisée en France, mais l'étant dans d'autres pays, les essais la concernant ont été pris en compte dans un premier temps puis exclus. Seuls les résultats relatifs aux statines disponibles sur le marché en France (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, et simvastatine) sont rapportés.

Le premier objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité de ces statines en termes de prévention des événements cardio-vasculaires. Un autre était l'exploration de la relation effet-dose sur la mortalité toutes causes.

Sélection des données

Il s'agit d'une méta-analyse sur données résumées extraites de publications. Une recherche bibliographique exhaustive des données d'efficacité absolue des statines a été effectuée jusqu'à mai 2009 sur Medline et a été complétée le cas échéant par des articles issus des listes bibliographiques des études, méta-analyses et recommandations recensées dans ce rapport.

Les critères de sélection de ces essais ont été les suivants : essais randomisés, contrôlés *versus* placebo ou « rien », d'une durée supérieure à 4 semaines, dans lesquels la statine était utilisée en monothérapie associée ou non à un régime et dans lesquels les données relatives aux décès observés étaient renseignées.

Les essais dans lesquels la mortalité toutes causes n'était pas renseignée ont été exclus.

Choix du critère d'évaluation

Le choix de la mortalité toutes causes comme critère de jugement principal²⁴ a été justifié par le fait :

- que sa réduction constitue l'objectif thérapeutique prioritaire (en décision médicale individuelle et en santé publique) ;
- qu'il s'agit d'un critère intégratif qui tient compte à la fois des effets bénéfiques et des effets négatifs graves du traitement ;
- que sa définition est dépourvue de biais ou d'incertitude ;
- qu'il est majoritairement renseigné dans les résultats d'essais cliniques, y compris dans les essais où le critère principal était « biologique ».

²³ La cérivastatine ayant été retirée du marché dans tous les pays (essais exclus de la méta-analyse)

²⁴ La mortalité toutes causes inclut par définition, la mortalité cardio-vasculaire renseignée par ailleurs en critère secondaire.

A contrario, plusieurs raisons expliquent que le critère de survenue d'événements cardiovasculaire, parfaitement légitime sur le plan clinique et économique, ne pouvait être étudié comme critère principal :

- les différents événements cardiovasculaires sont documentés au mieux dans 50% des essais (81% des patients) ;
- les définitions des causes de mortalité spécifiques n'étaient pas homogènes d'une étude à l'autre, avec utilisation de critères combinés.

Les événements cardiovasculaires suivis dans les essais ont été les suivants :

- les événements coronariens fatals ou non ;
- les accidents cérébrovasculaires ischémiques ou hémorragiques, fatals ou non ;
- les accidents vasculaires périphériques (AOMI), les amputations du membre inférieur pour ischémie aiguë ou chronique et l'apparition d'une claudication intermittente ischémique.

Dans la présentation des résultats, ces événements cardiovasculaires ont été regroupés de la manière suivante : mortalité cardiovasculaire (mort CV), événements cardiovasculaires (ECV), AVC, événements coronaire (Coronaire) et les événements coronaires tels que définis dans les études incluses dans la méta-analyse du CTT (coronaire 2).

Analyse statistique

L'analyse globale a été effectuée en risque relatif (RR) dans la mesure où l'hétérogénéité était marquée avec le bénéfice absolu et négligeable avec le RR (indice retenu)²⁵. Les résultats sont présentés en RR accompagnés de leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

Le modèle à effet fixe a été privilégié pour la recherche d'hétérogénéité. Celle-ci a été considérée comme significative lorsque $p < 0,10$. Toutefois, les résultats définitifs sur l'efficacité ont été obtenus avec un modèle à effet aléatoire, que l'hétérogénéité ait été significative ou non.

► Principaux résultats de la méta-analyse

La méta-analyse a porté sur 91 essais (y compris les essais sur la lovastatine) comparant un traitement par statine à un placebo ou rien (annexe 16). Les essais sont d'une durée moyenne de 3,5 ans [minimum : 0,08 ; maximum : 6,1]. Ils ont inclus un total de 170 257 patients et 12 757 décès ont été observés.

Critère principal : Impact d'un traitement par statine sur la mortalité toutes causes

Toutes statines confondues, le risque relatif "moyen" calculé à partir des 91 essais est de 0,901 (CI95% : 0,87-0,93 ; $p < 0,001$). Les valeurs du RR des 91 essais ne sont pas hétérogènes (modèle à effet fixe, p -hétérogénéité = 0,77). Globalement, il n'est donc pas possible de distinguer les essais selon leur résultat sur le critère mortalité.

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 (cf. annexe 14).

Critère principal : Comparaison des statines sur le critère de mortalité toutes causes

La pravastatine est la mieux documentée en termes de taille de la population étudiée (nombre de patients inclus) et de décès observés. La molécule la moins étudiée est la fluvastatine (cf. Tableau 7).

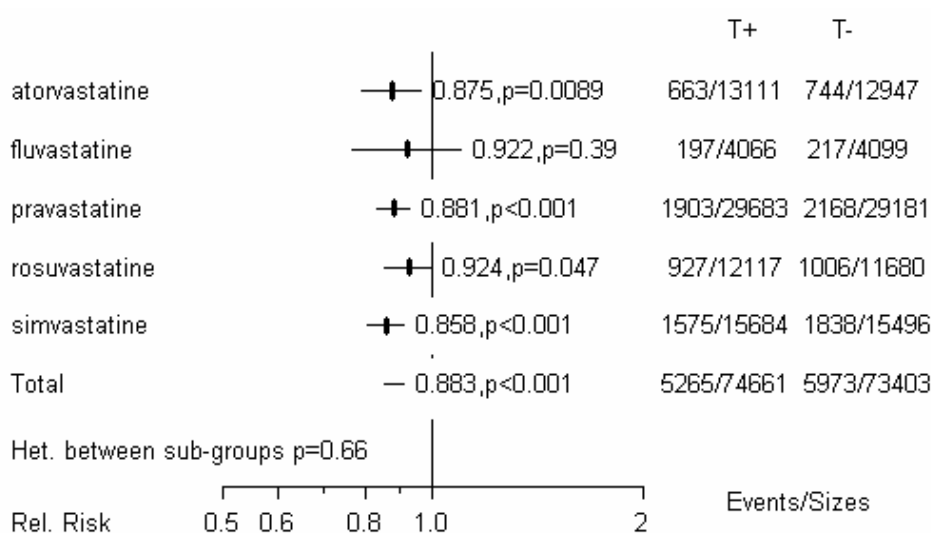
²⁵ Ce qui est cohérent avec la linéarité du modèle d'effet (voir le chapitre correspondant)

Tableau 7 : Informations disponibles sur les statines dans les essais

Statine	Nombre de patients inclus	Evénements (Décès observés)
Atorvastatine	26 058	1 407
Fluvastatine	8 165	414
Lovastatine	17 562	220
Pravastatine	58 864	4 071
Rosuvastatine	28 428	3 234
Simvastatine	31 180	3 413

Après regroupement des essais par statine et exclusion des essais incluant la lovastatine (non commercialisée en France) et l'essai GISSI HF, qui concernait une population particulière de patients (les insuffisants cardiaques), un risque relatif "moyen" de 0,883, IC95% [0,853 ; 0,914] ($p < 0,001$), est observé.

Figure 3. Efficacité sur la mortalité toutes causes (lovastatine et essai GISSI-HF exclus), effet fixe²⁶



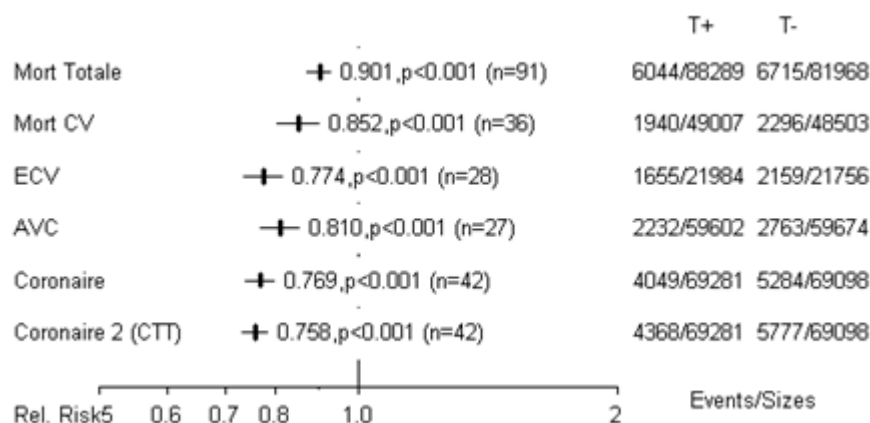
L'hypothèse d'un effet variable en fonction de la statine utilisée s'analyse à partir du test d'hétérogénéité, qui permet de déterminer s'il existe une différence entre les différents sous-groupes étudiés. Le test d'hétérogénéité étant non significatif ($p = 0.66$, effet fixe), cela indique que les sous-groupes (ici les différentes statines) ne peuvent être différenciés sur le critère de mortalité toutes causes.

Critères secondaires : Impact des statines sur la survenue d'événements cardiovasculaires

Toutes statines confondues, le traitement permet de réduire le risque de décès cardiovasculaire de 15%, de survenue d'un ECV de 23%, de survenue d'un AVC de 19% et de survenue d'un événement coronaire de 23% (figure 4).

²⁶ Les résultats sont identiques avec le modèle à effet aléatoire

Figure 4 : Efficacité sur les événements cardiovasculaires



Note : La mortalité cardiovasculaire (mort CV) y figure bien qu'elle n'ait 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. Coronaire 2 : événements coronaires tels que définis dans la méta-analyse du CTT.

Pour chacun de ces événements cardiovasculaires, les essais ont été regroupés par statine. Le résultat de l'analyse tend à indiquer que l'effet en termes de morbi-mortalité varie entre les essais, sur tous les événements étudiés (mort cardiovasculaire, événement cardiovasculaire non fatal, AVC, maladie coronaire)²⁷. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'aller plus loin dans l'interprétation. En effet, ces hétérogénéités significatives entre sous-groupes d'essais pourraient s'expliquer par des efficacités différentes des statines sur les critères secondaires, mais également par une hétérogénéité dans la définition des critères de jugement (différences de définition des événements CV et des causes de décès selon les essais)²⁸.

Impact de la pathologie sur la magnitude d'effet des statines

Afin de déterminer si l'efficacité pouvait varier en fonction de la pathologie des patients, les essais ont été regroupés selon 8 groupes (AOMI, IDM subaigu, Diabète, Prévention primaire, prévention secondaire, prévention primaire et secondaire, AVC, autres).

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. L'hétérogénéité n'est pas significative. Les risques relatifs pour les préventions primaire et secondaire sont très proches.

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.

Exploration de la relation dose-effet sur le critère de mortalité toutes causes

Afin de déterminer si un effet pouvait être identifié en fonction de la dose utilisée, les essais ont été regroupés en 4 groupes : dosages faible, moyen ou élevé, dosage ajusté²⁹.

Aucune différence en termes de mortalité toutes causes n'a été démontrée entre les essais à faible, moyenne et forte doses (RR respectivement 0,92, 0,91, 0,90). Cependant les essais avec « ajustement » de doses se distinguaient par une efficacité moyenne supérieure (RR = 0,75).

²⁷ 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.

²⁸ Cette dernière interprétation est d'autant plus vraisemblable que le comportement du marqueur d'hétérogénéité au passage du modèle à effet fixe au modèle à effet aléatoire varie d'un critère à l'autre

²⁹ « Ajustement » dans les essais concernés signifie le plus souvent augmentation des doses en deux ou trois étapes selon un protocole fixé, partant d'une dose faible et s'arrêtant à la dose maximum prévue ou la dose maximum tolérée du protocole

3.1.3 Modèle d'effet sur la mortalité totale : estimation du bénéfice absolu des statines en fonction du niveau de risque de décès des patients

La décision de prescription, qu'elle soit individuelle ou collective dans le cadre d'une recommandation thérapeutique, repose sur l'évaluation du bénéfice que l'on peut attendre du traitement pour le patient ou pour la population à traiter. Cela suppose que l'on connaisse la relation entre le bénéfice absolu du traitement et le risque « spontané » de l'événement que l'on souhaite éviter (ici, le décès). L'objectif principal de l'exploration du modèle d'effet est la caractérisation de cette relation.

Si la relation est linéaire multiplicative, cas le plus simple mais pas forcément le plus fréquent, cela signifie que le bénéfice du traitement sur le critère étudié est entièrement expliqué par le niveau de risque initial du patient. Il devient alors facile d'estimer l'efficacité attendue du traitement à l'échelle d'un patient, d'un groupe de patients ou d'une population, dès lors que l'on connaît ce niveau de risque.

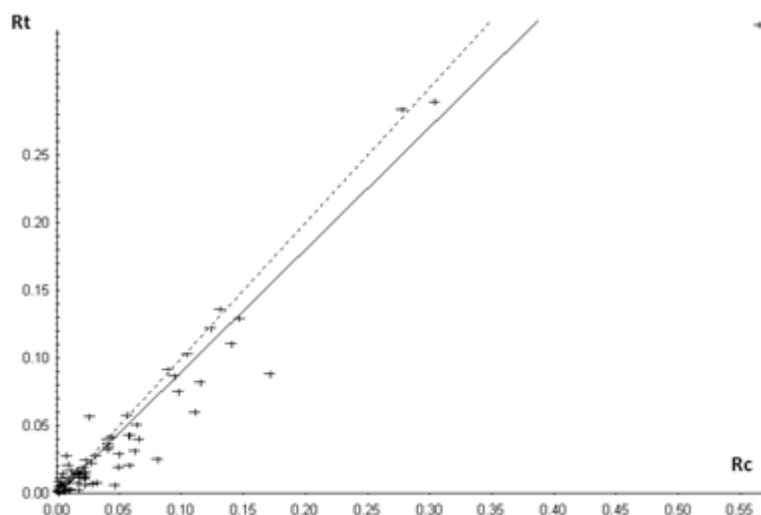
► Résultats

Les populations étudiées dans les 91 essais inclus se caractérisent par un risque annuel médian de décès de 0,8%. Dans 42% des essais les patients ont un risque inférieur à 0,5% et dans 9% des essais les patients ont un risque supérieur 9%.

Les figures ci-dessous suggèrent que le modèle d'effet des statines est linéaire, par ailleurs multiplicatif car les interceptes ne sont pas différents de 0, quel que soit le collectif d'essais étudié.

L'hypothèse d'une relation linéaire étant validée, la pente de la droite 0,90 (IC95% 0,87-0,94) est égale au risque relatif observé dans la méta-analyse (RR=0.90).

Figure 5 : Représentations du modèle d'effet pour la mortalité toute cause.



Le graphique a été construit avec les 91 essais.

Chaque point (+) représente un essai. En abscisse, le risque sans traitement (Rc) est égal à la fréquence des décès dans le groupe contrôle de chaque essai et en ordonnée, le même risque est égal à la fréquence des décès dans le groupe traité par une statine (Rt). La droite en pointillés représente la diagonale principale (Rt = Rc). La droite en trait plein représente le modèle d'effet.

► Interprétation

Le constat d'un modèle d'effet linéaire multiplicatif autorise la mise en perspective des essais de statines différentes, réalisés avec des populations et des pathologies différentes puisque le risque relatif est indépendant du niveau de risque sans traitement de la population étudiée. L'absence d'hétérogénéité statistique du risque relatif entre les différents essais regroupés par statine peut donc être validée. Par ailleurs, compte tenu de l'homogénéité des statines quant à leurs modes d'action pharmacologique, on peut admettre qu'il existe un effet classe sur le critère de mortalité toutes causes et qu'il n'est pas possible de distinguer les différentes statines sur ce critère.

D'autres conclusions peuvent être tirées de cette analyse.

Les caractères linéaire et multiplicatif (passage par l'origine) du modèle d'effet impliquent que la réduction du risque relatif de mortalité est constante, quel que soit le niveau de risque de mortalité avant traitement. En conséquence, le bénéfice absolu individuel du traitement par statine, déterminé par le risque de mortalité cardiovasculaire initiale du patient, est proportionnel au risque de décès toutes causes.

Le risque de mortalité toutes causes étant en grande partie constitué par la mortalité cardiovasculaire et celle-ci étant prédite par des facteurs variés (âge, sexe, pathologie), cela implique également que le bénéfice du traitement ne dépend pas seulement de la situation pathologique initiale : deux individus ayant des pathologies différentes (diabète pour l'un, hypercholestérolémie pour l'autre) tireront un même bénéfice du traitement s'ils présentent un niveau de risque cardiovasculaire identique. Cela remet en cause la pertinence d'une approche basée sur la situation pathologique et non sur le risque cardiovasculaire. Ainsi, il n'y a pas lieu de distinguer en soit préventions primaire et secondaire. Simplement, en moyenne les patients en situation de prévention secondaire sont à plus haut risque cardiovasculaire que les sujets en situation de prévention primaire ; pour eux le bénéfice attendu en termes de réduction de la mortalité est donc plus important.

Une telle analyse autorise l'identification des catégories de patients à risque cardiovasculaire pour lesquelles les statines sont les plus efficaces en termes de réduction de mortalité toutes causes (plus le risque initial est élevé, plus le bénéfice absolu attendu pour le patient est important). Le bénéfice populationnel du traitement, c'est-à-dire le nombre d'événements évités par le traitement dans une population donnée, sera fonction de la distribution du risque cardiovasculaire dans la population traitée.

3.1.4 Discussion et conclusions

Analyses de sensibilité sur le critère de mortalité toutes causes

Afin de tester si les résultats observés pouvaient être expliqués par des caractéristiques liées aux essais et non à la statine utilisée, des analyses ont été réalisées sur un certain nombre de paramètres, tels que : le niveau de preuve des essais, la durée de suivi, leur année de publication, l'observation d'au moins un décès. Deux paramètres sont corrélés avec l'estimation du RR global : le niveau de preuve (le RR est d'autant plus faible et donc l'efficacité estimée est d'autant plus marquée que le niveau de preuve est faible³⁰) et l'année de publication (l'efficacité mesurée dans les essais antérieurs à 1995 est plus grande). Les essais publiés avant 1995 sont aussi ceux qui ont le plus faible niveau de preuve, il est donc possible que « année de publication » et « niveau de preuve » recouvre la même dimension. Pour autant, l'impact de ces paramètres sur le résultat global est mineur puisque les essais à faible niveau de preuve conduisent à une surestimation du bénéfice relatif sur la mortalité de moins de 1% (RR = 0,91 *versus* 0,90).

Contrairement à la plupart des méta-analyses publiées, le choix a été fait d'inclure le plus large nombre d'essais, donc des essais de faibles effectifs, de courtes durées et des essais dont le critère principal de jugement n'était pas la morbi-mortalité mais un critère biologique. Ces essais représentaient au total moins de 6% des décès et moins de 12% des patients. Leur exclusion ne modifie pas les résultats sur la mortalité toutes causes.

Les résultats observés sur le critère de mortalité toutes causes ne sont donc pas attribuables à la méthodologie des essais inclus.

³⁰ Un constat habituel, quel que soit le traitement étudié

Mises en perspective avec les méta-analyses publiées

Le tableau 8, reproduit à la fin de ce chapitre, résume les méta-analyses publiées à ce jour. Leurs résultats sont qualitativement cohérents avec la méta-analyse présentée ci-dessus : seules diffèrent les estimations des quantités d'effet, ce qui s'explique par les différences de populations étudiées dans les essais. Les méta-analyses qui ont exploré la mortalité toutes causes ont mis en évidence des risques relatifs proches de 0,90, significatifs ou non selon le nombre d'essais, le nombre et la type de patients et d'événements inclus.

La méta-analyse la plus proche de celle réalisée dans ce rapport est celle publiée en 2007 au Royaume-Uni par Ward *et al* pour le NICE (60). Leur conclusion était la suivante : *“Meta-analysis of the available data indicates that statin therapy is associated with a reduced relative risk of all cause mortality, CV mortality, CHD mortality and fatal myocardial infarction. It is also associated with a reduced relative risk of morbidity. It is hardly possible, on the evidence available from the placebo-controlled trials to differentiate between the clinical efficacy of statins”*.

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

Limites de la méta-analyse

Le travail de méta-analyse proposé souffre d'un certain nombre de limites, dont certaines sont inhérentes à tout travail de méta-analyses sur résultats publiés (utilisation de données résumées et biais de sélection), tandis que d'autres sont spécifique à l'étude des statines.

Premièrement, l'utilisation de données résumées ne permet pas de disposer de toute l'information disponible, les erreurs typographiques dans les tableaux ne sont pas détectables et les événements cliniques ne peuvent pas être évalués d'une manière homogène.

Deuxièmement, le biais de publication est impossible à éviter. Cependant, le choix d'avoir une large 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.

La principale limite spécifique à l'étude des « statines » est vraisemblablement l'incertitude sur la validité des diagnostics caractérisant les événements cliniques. En conséquence, la qualité des résultats obtenus sur la mortalité toutes causes est supérieure à celle des résultats sur les événements cardiovasculaires. Ce point a justifié le choix de la mortalité toutes causes comme critère de jugement principal, alors que le critère des ECV évités est parfaitement légitime d'un point de vue clinique et économique. Deux autres limites sont à souligner : d'une part, la variabilité de l'information disponible d'une statine à l'autre et la différence de qualité des essais ; d'autre part, l'absence d'essais de grande taille comparant plusieurs doses de la même molécule.

L'interprétation en termes comparatifs repose sur les tests d'hétérogénéité. Si le test d'hétérogénéité est puissant dans l'analyse globale en raison du grand nombre d'essais inclus, il est en revanche peu puissant lorsque les essais ou les catégories sont peu nombreuses (par exemple pour analyser la relation dose-effet). Le choix d'un seuil de significativité à 10% pour les tests d'hétérogénéité réduit quelque peu les conséquences de cette limite.

L'exploration de la relation dose-effet sur la mortalité toutes causes n'a pas permis de la mettre en évidence. Si on ne peut conclure formellement à son absence, ce résultat fait douter de la réalité d'une relation dose-effet. Trois hypothèses peuvent être avancées pour comprendre ce résultat. Premièrement, si les effets sur les lipides sont dose-dépendants, ils ne détermineraient pas seuls l'effet sur la prévention de la mortalité toutes causes. Deuxièmement, l'augmentation de la dose pourrait entraîner une augmentation de l'effet sur la mortalité cardiovasculaire, probablement associée à un accroissement des événements indésirables létaux résultant d'un mécanisme biologique voisin. Troisièmement, l'effet des statines serait caractérisé par l'existence d'un « plateau ». Cela signifie qu'à partir d'une certaine dose, l'intensification du traitement ne se traduit plus par une augmentation de son effet. Les doses utilisées dans les essais correspondraient au « plateau » en termes d'effet sur la mortalité.

Enfin, la constatation d'un effet classe repose sur l'impossibilité de distinguer les statines entre elles quant à leur efficacité sur la mortalité toutes causes et leurs mécanismes d'action biologiques identiques. Seule une méta-analyse indirecte, qui comparerait les RR des comparaisons de chaque statine avec le placebo (« efficacité absolue »), pourrait confirmer cette conclusion.

Conclusions

Les résultats de cette méta-analyse, qui a inclus 91 essais correspondant à 170 257 patients, complètent et corroborent ceux d'autres revues systématiques publiées sur ce sujet. En particulier elle a démontré l'efficacité des statines sur la réduction de la mortalité toutes causes. Elle suggère en outre :

- un lien entre la réduction du risque de mortalité toutes causes due au traitement et le risque « naturel » de décès cardiovasculaire (sans traitement), qui ne peut se résumer à la nature de la situation pathologique initiale du patient (sauf pour l'insuffisance cardiaque). Ceci signifie qu'en pratique, la définition de la population cible devrait reposer sur le risque CV initial des patients ;
- l'absence d'arguments contre un effet classe des statines.

Il n'existe pas, dans la plage de doses pour laquelle nous disposons de données publiées, de relation dose-effet nette sur le critère de mortalité toutes causes. En effet, l'hétérogénéité des niveaux de risque CV et la variabilité des profils des patients inclus dans les études publiées ainsi que les différentes doses de statines utilisées rendent la comparaison statines/doses délicate. Néanmoins, le mode "ajustement"³¹ de la posologie semble plus efficace qu'une dose fixe.

Aucune situation pathologique (à l'exception de l'insuffisance cardiaque) ne semble influencer seule le bénéfice d'un traitement par statines. Plus que la situation pathologique, il semble que ce soit le niveau de risque cardiovasculaire initial du patient qui détermine le bénéfice individuel et collectif associé au traitement.

³¹ La dose est adaptée en fonction d'un paramètre biologique

Tableau 8. Synthèse des méta-analyses publiées

Premier auteur Année	Méthodologie	Critère(s) de jugement / objectifs	Résultats
Amarenco 2004 (61)	Prévention AVC. 27 études incluses	AVC	Réduction du risque d'AVC de 21%
Amarenco 2009 (62)	MA d'études comparatives, randomisées en double aveugle réalisées chez au moins 1000 patients adultes. AVC défini comme un critère de jugement 24 études incluses (8 études avec atorvastatine, 1 étude avec rosuvastatine, 4 études avec simvastatine, 7 études avec pravastatine, 2 études avec lovastatine, 1 étude avec atorvastatine et simvastatine et 1 étude avec atorvastatine et pravastatine) N=165 792	AVC	AVC fatals et non fatals : RR = 0,82 [0,77 ; 0,87], p<0,0001 AVC fatals : RR = 0,87 [0,73 ; 1,03] NS AVC hémorragiques : RR = 1,03 [0,75 ; 1,41] NS
Briel 2009 (3)	MA d'études comparatives hypolipémiants ou diététique <i>versus</i> placebo ou fortes doses <i>versus</i> doses standard, randomisées d'une durée min de 6 mois, publiées entre janvier 2003 et octobre 2006. 108 études incluses N=299 310	Réduction du taux de LDL-c Evénements coronaires (décès ou IDM non-fatals)	Réduction du taux de LDL-c : réduction moyenne de 0,23 g/l Evénements coronaires (décès ou IDM non-fatals) : diminution du RR de 7,1% par 0,1 g/l de LDL-c [4,5 ; 9,8], p<0,001
Brugts 2009 (59)	MA d'études randomisées, contrôlées, comparatives <i>versus</i> groupe contrôle (placebo, autres statines ou prise en charge usuelle), d'une durée min de 1 an et publiées entre 1990 et 2008 Patients indemnes de maladie cardiovasculaire mais avec FDR associés. 10 études incluses	Critère principal : Mortalité toutes causes Critères secondaires : Evénements coronaires majeurs (décès et IDM non fatal), événements vasculaires majeurs (AVC fatal ou non), décès coronariens, IDM non fatal, revascularisations	Mortalité toutes causes : RR = 0,88 [0,81 ; 0,96] Evénements coronaires majeurs (décès et IDM non fatal): RR = 0,70 [0,61 ; 0,81] Evénements vasculaires majeurs (AVC fatal ou non) : RR = 0,81 [0,71 ; 0,93] Décès coronariens : RR = 0,88 [0,73 ; 1,05] NS IDM non fatal : RR = 0,56 [0,41 ; 0,76] Revascularisation : RR = 0,67 [0,59 ; 0,76]

Efficacité et efficacité des hypolipémiants
Une analyse centrée sur les statines

Tableau 8 (suite). Synthèse des méta-analyses publiées

Premier auteur Année	Méthodologie	Critère(s) de jugement / objectifs	Résultats
Bucher 1999 (63)	13 essais statines dans le cadre d'une MA des médicaments et régimes hypolipémiants	Mortalité coronaire et mortalité toute cause	Pour les deux critères les statines réduisent l'incidence (RR = 0,66 et 0,75 respectivement)
Cannon 2006 (64)	MA d'études comparatives statines à forte dose <i>versus</i> statines à dose standard, randomisées, réalisées chez au moins 1000 patients 4 études incluses N=27 548	Mortalité et événements cardiovasculaires	Décès coronariens ou IDM non fatals : RR = 0,84 [0,77 ; 0,91], p=0,00003 Décès coronariens ou événements cardiovasculaires : RR = 0,84 [0,80 ; 0,89], p<0,0001 AVC : RR = 0,82 [0,71 ; 0,96], p=0,012 Mortalité cardiovasculaire : RR = 0,88 [0,78 ; 1,00], NS Mortalité toute cause : RR = 0,94 [0,85 ; 1,04], NS
Cheung 2004 (65)	Au moins 3 ans et 100 événements. 10 études incluses	Evénements coronariens, AVC, mortalité toute cause, mortalité non-cardiovasculaire	Réduction de 27% des événements coronariens, de 18% des AVC, de 15% de la mortalité toute cause. Une différence entre les statines en ce qui concerne l'efficacité de prévention de l'AVC.
Corvol 2003 (66)	Prévention AVC avec les traitements hypolipémiants 15 études incluses	AVC	Réduction du risque d'AVC 26% avec les statines

Tableau 8 (suite). Synthèse des méta-analyses publiées

Premier auteur Année	Méthodologie	Critère(s) de jugement / objectifs	Résultats
CTT Baigent 2005 (2)	MADI prospective d'études comparatives statines <i>versus</i> placebo, randomisées, en double aveugle réalisées chez au moins 1000 patients suivis pendant au moins deux ans. 14 études incluses (6 études avec la pravastatine 20 ou 40mg, 2 études avec l'atorvastatine 10 mg, 2 études avec la simvastatine 20 ou 40 mg, 2 études avec la fluvastatine 40 ou 80 mg et 2 études avec la lovastatine 10, 40 ou 80 mg) N=90 056	Critères principaux : Baisse du LDL-c Mortalité (mortalité toutes causes, mortalité CV et non CV) Critères secondaires : décès et événements CV, IDM non mortels, AVC, cancer et revascularisations	Mortalité toute cause : RR = 0,88 [0,84 ; 0,91] p<0,001 Événements coronariens majeurs: RR = 0,77 [0,74 ; 0,80] p<0,001 IDM non fatals : RR = 0,74 [0,70 ; 0,79] p<0,001 AVC : RR = 0,83 [0,78 ; 0,88] p<0,001 Revascularisations : RR = 0,83 [0,78 ; 0,88] p<0,001.
CTT 2008 (67)	MADI. Diabétiques. Même base de données que CTT 2005	Événements cardiovasculaires majeurs, AVC, mortalité coronaire	Réduction de 21% du risque d'accident vasculaire majeur, du risque de mortalité coronaire et d'AVC. Efficacité du même ordre que chez les non diabétiques
Josan 2008 (68)	Statine "fort" » vs statine "faible". Sept essais.	Mortalité toute cause, événements coronariens majeurs, événements cardiovasculaires majeurs, AVC	Mortalité toute cause : RR = 0,87 (NS) Événements coronariens majeurs : RR = 0,83 Événements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,80 AVC = 0,82
Lièvre 2006 (69)	Les "grands" essais : huit	Mortalité toute cause, mortalité coronarienne, événements coronariens	Efficacité significative (p<0,001) sur les trois critères. Pas d'hétérogénéité selon prévention primaire ou secondaire, haut risque
Mills 2008 (70)	Au moins 12 mois ; prévention primaire. 20 essais.	Mortalité toute cause (19 essais), IDM (17 essais), mortalité cardiovasculaire (18 essais), événements (17 essais) cardiovasculaires majeurs	Mortalité toute cause : RR = 0,87 (p = 0,03) Mortalité cardiovasculaire : RR = 0,89 IDM : RR = 0,77 Événements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,85 AVC = 0,82

Tableau 8 (suite). Synthèse des méta-analyses publiées

Premier auteur Année	Méthodologie	Critère(s) de jugement / objectifs	Résultats
Ray 2010 (71)	MA d'études comparatives statines versus contrôle comportant des données de mortalité toutes causes publiées entre 1970 et 2009. Patients inclus : à haut risque CV et indemnes de maladie cardiovasculaire à l'inclusion 11 études incluses (1 rosuvastatine, 5 pravastatine, 3 atorvastatine, 1 lovastatine, 1 fluvastatine) N= 65 229	Mortalité toutes causes	Mortalité toutes causes : RR 0,91, IC 95% [0,83 ; 1,01], NS Groupe statines : 1 346/32 623 décès (22,6%) Groupe contrôle : 1 447/32 606 (22,5%)
Ward (NICE) 2007 (60)	Prévention des événements coronariens ; MA+médico-économique MA d'études comparatives statines vs placebo, ou autres statines, ou prise en charge courante ou absence de traitement randomisées et d'une durée de 6 mois minimum. Les patients inclus de plus de 18 ans avec maladie coronaire (prévention secondaire) ou un risque de maladie coronaire (prévention primaire). 48 études incluses (28 vs placebo : 5 avec l'atorvastatine, 4 avec la fluvastatine, 11 avec la pravastatine, 8 avec la simvastatine) N= 70 153. Les études relative à la rosuvastatine n'ont pas été intégrées dans la méta-analyse et ont été analysées à part.	Critère principal : mortalité toutes causes Critères secondaires : mortalité cardiovasculaire, mortalité coronaire, mortalité vasculaire (liée à un AVC), événements CV (IDM non fatal, angor, revascularisation chirurgicale, AVC non fatal).	Mortalité toutes causes : RR 0,84 [0,78 ; 0,90] p<0,00001. Mortalité coronaire : RR 0,77 [0,72 ; 0,83] p<0,00001. Mortalité CV : RR de 0,79, IC 95% [0,74-0,85], p<0,05 Mortalité liée à l'AVC : RR = 0,92, IC 95% [0,74-1,14], NS. IDM fatal : RR 0,55 [0,45 ; 0,67] p<0,00001. IDM non fatal : RR 0,68 [0,62 ; 0,76] p<0,00001. Mortalité coronaire et IDM non fatal: RR 0,74 [0,71 ; 0,77] p<0,00001. AVC hémorragique : RR 0,93 [0,59 ; 1,47] NS. AVC non hémorragique : RR 0,70 [0,61 ; 0,80] p<0,00001. Il est impossible de différencier les statines pour leur efficacité vis-à-vis de ces critères. Les données analysées ne permettent pas de distinguer les entre les sous-groupes : prévention primaire et secondaire, hommes et femmes, etc.
Zhou 2006 (72)	MA comparaisons indirectes (simvastatine, pravastatine, atorvastatine) ; huit essais contre placebo publiés entre 1980 et 2004	Mortalité toute cause, événements coronariens majeurs, événements cardiovasculaires majeurs, AVC	Pas de différence entre les statines étudiées

Intervalle de confiance des résultats : 95%

3.1.5 Synthèse

Comme un groupe, les statines réduisent la mortalité toutes causes. La réduction relative est d'environ 10%. En valeur absolue, l'efficacité des statines dépend du risque « naturel » de mortalité toutes causes, et donc par inférence du risque cardiovasculaire du patient : plus celui-ci est élevé plus le bénéfice est grand.

Sur le critère de mortalité toutes causes, les statines qui sont à la disposition des médecins en France ne se distinguent guère. Aucun argument contre un effet classe sur l'objectif thérapeutique « réduction de la mortalité toutes causes » n'a pu être identifié.

Les statines réduisent le risque de survenue d'un événement CV de 15% à 23% selon l'événement, sans qu'il soit possible, à partir des données disponibles, de se prononcer sur l'existence ou non d'un effet classe sur ces critères. De plus, 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.

Le bénéfice que l'on peut attendre d'un traitement par statine en termes de mortalité toutes causes, et par inférence en termes de mortalité cardiovasculaire, dépend entièrement du niveau de risque initial de décès du patient, lequel ne se résume pas à sa pathologie.

3.2 Efficacité des statines sur la réduction du LDL-c

A notre connaissance, deux travaux comparant les statines entre elles en termes de baisse du LDL-c ont été publiés : l'essai américain STELLAR (73), financé par le laboratoire Astra Zeneca commercialisant la rosuvastatine est le seul essai à avoir comparé directement les molécules ; la méta-analyse de Law *et al.* (74) réalisée en 2003 par une équipe indépendante du Royaume-Uni.

3.2.1 Essai STELLAR

Objectif principal : Comparer l'efficacité biologique en termes de baisse du LDL-c de la rosuvastatine (10, 20, 40, ou 80 mg), de l'atorvastatine (10, 20, 40, 80 mg), de la pravastatine (10, 20, 40 mg) et de la simvastatine (10, 20, 40 ou 80 mg) après 6 semaines de traitement.

Méthodologie : essai randomisé en ouvert et groupes parallèles, réalisés dans 182 centres américains pendant 6 semaines (niveau de preuve 2). Le traitement médicamenteux était instauré après une période de « régime adapté » de 6 semaines.

Les analyses biologiques ont été réalisées par un laboratoire central. Six prélèvements sanguins ont été effectués par patients : trois avant la randomisation, un au cours de la randomisation, et deux à 4 et 6 semaines de traitement. La valeur initiale de LDL-c a été définie par la moyenne des 2 derniers dosages effectués avant la randomisation, et du dosage effectué au moment de la randomisation.

Population – critères d'inclusion : hommes et femmes (non enceintes) âgés de plus de 18 ans, avec un LDL-c compris entre 1,60 et 2,5 g/l, et un taux de triglycérides <4g/l stabilisé au début de l'étude.

Les patients pouvaient être en prévention primaire ou secondaire. Au total, 2431 patients ont été inclus dans l'étude et répartis dans les groupes de traitement : 643 ont eu de la rosuvastatine (10 à 80 mg), 641 de l'atorvastatine (10 à 80 mg), 655 de la simvastatine (10 à 80 mg) et 492 de la pravastatine (10 à 40 mg).

Principaux résultats d'efficacité biologique :

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes.

Après 6 semaines de traitement, 94% des patients participaient toujours à l'étude.

La rosuvastatine avait entraîné des baisses plus importantes de LDL-c ($p < 0001$). Ainsi, la rosuvastatine 10 à 40 mg générait des réductions moyennes de LDL-c de 46 à 55% par rapport à la valeur initiale du début de l'essai, l'atorvastatine 10 à 80 mg des réductions moyennes de 37 à 51%, la pravastatine 10 à 40mg de 20 à 30% et la simvastatine 10 à 80mg de 28 à 46% (cf. Tableau 16).

Événements indésirables : La proportion de patients avec un événement indésirable et le nombre de sorties d'essai pour événement indésirable était identique entre les groupes de traitement. Les événements les plus fréquemment reportés étaient : douleur, pharyngite, céphalées, myalgie, tous considérés comme modérés³² par les patients. Deux patients ayant reçu de la rosuvastatine 80 mg ont développé une insuffisance rénale aiguë (normalisée à l'arrêt de la statine).

3.2.2 Méta-analyse de Law *et al.*

Objectif : Comparer l'efficacité biologique des statines sur la réduction du LDL-c selon la molécule, leur dosage et les valeurs initiales de LDL-c.

Méthodologie : méta-analyse réalisée sur des données publiées (niveau de preuve 1) incluant 164 essais contrôlés randomisés de court-terme (durée médiane : 8 semaines) portant sur 6 statines : atorvastatine, fluvastatine, lovastatine³³, pravastatine, simvastatine et rosuvastatine.

Le critère d'efficacité biologique (réduction du LDL-c) a été évalué, pour chaque combinaison molécule-dosage, en effectuant une différence entre la réduction de LDL-c obtenue dans le groupe traitement et celle du groupe placebo, ajustée sur le taux de LDL-c avant traitement.

Critères d'inclusion et d'exclusion des essais :

La littérature a été recherchée sur les bases Medline, Web of Sciences Databases, et Cochrane Collaboration. Tous les essais contrôlés en double aveugle avec traitement médicamenteux à dose fixe pour chaque groupe ont été inclus, quel que soit l'âge des patients. Dans la plupart des essais, les patients avaient pour seul FDR l'hypercholestérolémie. Dans certains essais, les patients avaient également une HTA, ou un diabète ou une maladie coronaire.

Les essais étaient exclus si : absence de groupe placebo, essai d'une durée inférieure à 2 semaines, essai avec stratégie thérapeutique incrémentale (les patients d'un même groupe avaient des doses différentes de la molécule au cours de l'essai) ou association de traitements hypolipémiants, population incluse comprenant des patients avec insuffisance rénale chronique ou des patients avec transplantation.

Population : La méta-analyse a concerné 24000 patients traités et 14000 patients sous placebo. A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes notamment en termes d'âge (55 ans en moyenne) et de valeurs lipidiques :

6,8 mmol/l pour le CT dans les groupes traités et 6,7 mmol/l dans les groupes placebo

4,8 mmol/l pour le LDL-c dans les groupes traités et 4,6 mmol/l dans les groupes placebo.

Principaux résultats d'efficacité biologique : réduction du LDL-c

Les résultats de cette méta-analyse montrent une efficacité biologique différente en fonction des combinaisons molécule-dosage étudiées, ainsi :

la fluvastatine et la pravastatine apparaissent comme les molécules les moins puissantes biologiquement avec une réduction de LDL-c comprise entre 10 et 33% pour la fluvastatine 5 à 80 mg, et de 15 à 33% pour la pravastatine 5 à 80 mg ;

la simvastatine 5 à 80 mg permet une réduction du LDL-c comprise entre 23 et 42% ;

l'atorvastatine et la rosuvastatine présentent une puissance biologique plus importante avec une réduction de LDL-c comprise entre 31 et 55% pour l'atorvastatine 5 à 80 mg, et de 38 à 58% pour la rosuvastatine 5 à 80 mg. (cf. Tableau 16.)

Événements indésirables :

84 des 164 essais ont renseigné des événements indésirables (1063 patients traités/14197 et 923 patients sous placebo/10568). La méta-analyse de ces données a révélé qu'il n'y avait pas de risque supplémentaire chez les patients traités par statines par rapport aux patients sous placebo.

3.2.3 Synthèse

L'essai STELLAR (73) et la méta-analyse de Law (74) ont été réalisés avec des méthodologies différentes, associées à des niveaux de preuve différents.

³² En France, la classification des événements indésirables sous le vocable « modéré » n'existe pas, on parle d'événements indésirables graves ou non graves. Cette classification en « grave » et « non grave » n'a pas été retrouvée dans l'article STELLAR

³³ La lovastatine n'étant pas commercialisée en France, les résultats sur cette molécule n'ont pas été intégrés.

L'essai STELLAR est un essai en ouvert de niveau de preuve 2, tandis que la méthodologie utilisée pour la méta-analyse de Law confère aux résultats un niveau de preuve 1. Par ailleurs, l'essai STELLAR ne porte que sur 4 statines (rosuvastatine, atorvastatine, pravastatine et simvastatine), quand la méta-analyse permet de confronter les 5 statines disponibles en France (rosuvastatine, atorvastatine, pravastatine, simvastatine et fluvastatine). Enfin, cet essai a été financé par le laboratoire Astra Zeneca commercialisant la rosuvastatine, alors que la méta-analyse a été réalisée par une équipe indépendante, sans financement industriel, ce qui permet de s'affranchir de conflits d'intérêt.

Pour ces raisons, les résultats de la méta-analyse de Law sont privilégiés dans notre évaluation, et seront utilisés dans le travail médico-économique présenté au paragraphe 10.2.2. Notons par ailleurs que, s'ils ne sont pas totalement superposables, les résultats issus de l'essai STELLAR sont globalement cohérents avec ceux de la méta-analyse.

Ces travaux nous permettent de conclure que les différentes statines ont une efficacité biologique différente en fonction des combinaisons molécule-dosages étudiées. A dosage identique, la fluvastatine et la pravastatine entraînent la plus faible réduction de LDL-c, tandis que la rosuvastatine et l'atorvastatine entraînent les réductions les plus importantes. La simvastatine se situe au milieu de l'échelle. Par ailleurs, on observe que l'efficacité biologique des 5 statines croît avec l'augmentation des doses.

3.3 Tolérance des statines

Afin de se prononcer sur le rapport bénéfice/risques des statines, une synthèse des données de tolérance relatives à cette classe a été jugée nécessaire par les experts des groupes de travail et de lecture. Dans ce contexte, les paragraphes ci-dessous présentent les données de tolérance issues des méta-analyses publiées depuis 2005 sur l'efficacité clinique des statines, des méta-analyses ayant précisément étudié la tolérance et les données de la pharmacovigilance de l'Afssaps depuis 2005.

3.3.1 Méta-analyses sur l'efficacité comportant des données de tolérance

Quatre travaux sur l'efficacité des statines présentent également des données de tolérance. Les principaux risques étudiés sont le cancer et les rhabdomyolyses. Toutes statines confondues, ces deux risques sont non significativement différents entre le groupe de patients traités par statines et le groupe contrôle sous placebo.

Concernant le cancer, les méta-analyses du *Cholesterol Treatment Trialists* (2) et de Brugst (59) observent des risques relatifs respectivement de $RR=1$ [IC 95%-0,95 ; 1,06] et $RR=0.97$ [IC 95% - 0,89 ; 1,05].

Concernant les rhabdomyolyses, le nombre de cas observés est très faible dans les méta-analyses du *Cholesterol Treatment Trialists* (2) et de Ward (60), avec respectivement 9/39 884 cas sous statines versus 6/39 817 cas sous placebo (0,0023% vs 0,0023, NS) et 6/47 637 cas versus 3/47 180 cas. Le risque de rhabdomyolyses était probablement sous-estimé, du fait de la sélection des patients dans les études et du suivi rapproché des investigateurs.

Les autres événements indésirables recensés par la NICE (60) ont été globalement mineurs et transitoires : maux de tête, vertiges, rash, diarrhées, douleurs abdominales, constipation et flatulence. Les événements indésirables potentiellement graves étaient rares et comprenaient : élévations des transaminases, neuropathies périphériques et myopathies.

Enfin, la méta-analyse de Cannon *et al.* (64) observe que la fréquence des événements indésirables (rhabdomyolyses, élévations des CPK et des ALAT-ASAT) a été augmentée avec les statines à forte dose par rapport aux statines à dose standard.

3.3.2 Méta-analyses sur la tolérance des statines

Depuis 2005, trois méta-analyses, qui avaient pour objectif d'évaluer la tolérance des statines à partir d'essais cliniques randomisés, ont été identifiées : McClure *et al.* (119 essais, 86 000 patients) (75) ; Silva *et al.* (18 essais ; 71 000 patients) (76) ; Bonovas *et al.* (35 essais, 109 000 patients) (77).

► Résultats statines versus placebo

Les événements étudiés sont les arrêts de traitement (1 étude), les cancers (1 étude) et les autres événements indésirables (2 études).

Concernant les arrêts de traitement, l'étude de Mc Clure *et al.* (75) observe une réduction de 12% des arrêts de traitement sous statines par rapport au placebo (4 363/46 747 versus 4 322/39 281, POR³⁴=0,88 [0,84 ; 0,93], p<0,001).

Concernant les cancers, la méta-analyse de Bonovas *et al.* (77) étudie spécifiquement cet aspect de la tolérance, avec notamment l'incidence des cancers des voies respiratoires. Cette méta-analyse ne permet pas de mettre en évidence de lien entre le traitement par statines et une augmentation du risque global de cancer (RR = 0,99, IC 95% [0,94 ; 1,04], NS). La conclusion est identique sur les cancers des voies respiratoires. Sur les 7 études recueillant cet item, des cancers des voies respiratoires ont été observés avec une incidence de 1,35% (426 cas) dans le groupe statines *versus* 1,41% (448 cas) dans le groupe contrôle (RR = 0,95, IC 95% [0,83 ; 1,09], NS).

Les autres événements étudiés sont les rhabdomyolyses, les myopathies et les élévations des CPK et des ALAT. Sur l'ensemble de ces événements, la méta-analyse de Silva (76) conclut à une augmentation du risque de 39 % sous statines par rapport au placebo (OR = 1,40, IC 95 % [1,09 ; 1,80], p=0,008). Le nombre d'événements reste cependant faible : 1 017/36 062 des patients traités par statines *versus* 811/35 046 patients traités par placebo ont présenté des événements indésirables.

Des cas de rhabdomyolyses ont été observés sur 13/ 41 890 patients sous statines dans l'étude Mc Clure *et al.* (75) et sur 3/36 062 patients dans l'étude patients dans l'étude Silva *et al.* (76) (3/35 046 sous placebo). Mc Clure *et al.* conclut de son analyse statistique que le traitement par statines est associé à une augmentation du risque de survenue de rhabdomyolyses par rapport au placebo (POR global de 1,59 [0,54 ; 4, 70], NS).

Les résultats sur les autres événements, étudiés dans la méta-analyse de Silva *et al.* (76), permettent de conclure que le traitement par statines est associé à une augmentation du risque de survenue de myopathies (316/ 36 062 *versus* 253/35 046, p<0,001), d'élévation des CPK (81/ 36 062 *versus* 64/35 046, p=0,001) et d'élévation des ALAT (609/ 36 062 *versus* 487/35 046, p=0,002).

³⁴ L'analyse statistique a été effectuée par Peto odds-ratio (POR) compte-tenu de la rareté des effets.

► **Comparaison des statines**

L'étude de Silva *et al.* (76) présente des résultats permettant de comparer les statines deux à deux. La rosuvastatine n'a pas été incluse dans la méta-analyse.

Tableau 9 : Comparaison des statines sur la survenue d'événements indésirables graves

Odds ratio IC 95%	Événement indésirable grave	Myalgie	Élévation des CPK	Élévation des ALAT
Fluvastatine versus atorvastatine	OR=0,256 [0,177 ; 0,370], p<0,001	OR=0,276 [0,175 ; 0,437], p<0,001	OR=0,222 [0,013 ; 3,896], NS	OR=0,246 [0,133 ; 0,454], p<0,001
Pravastatine versus atorvastatine	OR=0,49 [0,429 ; 0,559], p<0,001	OR=0,428 [0,360 ; 0,510], p<0,001	OR=1,102 [0,468 ; 2,592], NS	OR=0,572 [0,465 ; 0,704], p<0,001
Fluvastatine versus pravastatine	OR=0,523 [0,364 ; 0,753], p<0,001	OR=0,645 [0,409 ; 1,017], NS	OR=0,211 [0,013 ; 3,489], NS	OR=0,429 [0,234 ; 0,787], p=0,006
Pravastatine versus simvastatine	OR=0,91 [0,805 ; 1,03], NS	OR=0,532 [0,437 ; 0,648], p<0,001	OR=2,106 [1,254 ; 3,535], p=0,005	OR=1,225 [1,03 ; 1,457], p=0,022
Fluvastatine versus simvastatine :	OR=0,575 [0,399 ; 0,828], p=0,003	OR=1,212 [0,759 ; 1,934], NS	OR=0,102 [0,006 ; 1,650], NS	OR=0,350 [0,192 ; 0,640], p=0,001
Simvastatine versus atorvastatine	OR=0,446 [0,390 ; 0,510], p<0,001	OR=0,228 [0,186 ; 0,279], p<0,001	OR=2,32 [1,046 ; 5,146], p=0,038	OR=0,701 [0,574 ; 0,856], p<0,001

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que le profil de tolérance des statines est différent d'une statine à l'autre ; les événements indésirables les plus sévères sont observés sous atorvastatine. La simvastatine et la pravastatine présentent le même profil de tolérance. La fluvastatine est la statine qui présente le moins d'effets indésirables. Cependant, la tolérance a été appréciée par molécule et non par combinaison molécule/dosage, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile.

3.3.3 Données de pharmacovigilance de l'Afssaps, 2009³⁵

Les statines ont fait l'objet d'une surveillance depuis leurs mises sur le marché, notamment à la suite du retrait de la cérivastatine pour des cas de rhabdomyolyses dont certains d'évolution fatale. Les enquêtes et points réalisés en France depuis 2004 sont résumés dans le Tableau 10. Les travaux internationaux sont présentés ci-dessous.

Une revue des effets musculaires a été réalisée par le groupe Européen de Pharmacovigilance (PhVWP) en 2002. Elle avait pour objectif d'évaluer le risque de survenue d'effets indésirables musculaires avec les autres statines : l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine. Cette réévaluation a donné lieu à un renforcement des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et notamment l'identification des populations et situations à risque de survenue d'effets musculaires graves et la proposition d'une surveillance biologique et clinique. Ces populations et situations à risque identifiées sont : l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie non équilibrée, les antécédents de toxicité musculaire avec un fibraté ou une statine, les antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire héréditaire, l'abus d'alcool ou les personnes âgées de plus de 70 ans. Quand à la surveillance biologique des CPK, il est recommandé d'interpréter les résultats en tenant compte d'autres facteurs potentiels pouvant entraîner un dommage musculaire provisoire tel qu'un effort musculaire intense ou un traumatisme musculaire.

³⁵ Requête effectuée directement par la HAS auprès de l'Afssaps en Juin 2009

En novembre 2002, l'étude PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease) a été publiée dans la revue du Lancet. Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé qui a inclus 5 804 patients âgés de 70 à 82 ans. Cette étude a montré une diminution du taux de décès par maladie cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal. Cependant, il a été observé une incidence plus élevée de nouveaux cas de cancer dans le groupe de patients traités par pravastatine par rapport au groupe placebo. L'angiogénèse a été évoquée comme mécanisme possible et ce mécanisme pourrait concerner toute la classe des statines.

A la suite de cette publication, le PhVWP a revu l'ensemble des données pré-cliniques et cliniques de toute la classe des statines. Il a conclu que les données précliniques n'identifiaient pas de relation entre la survenue d'un cancer et la prise d'une statine. De plus, les données cliniques disponibles étaient rassurantes et ne fournissaient pas de preuve concernant une augmentation du risque de cancer sous statines. Ces constatations ont été corroborées dans les études et méta-analyses présentées dans les paragraphes précédents.

En 2007, l'étude SPARCL (Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels) a été publiée dans la revue du New England Journal of Medicine. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé incluant 4 731 patients âgés de 21 à 92 ans, avec un LDL-c à 3,4 mmol/L. Il visait à évaluer l'effet de l'atorvastatine 80 mg sur la prévention des AVC ou AIT chez des patients sans antécédent de maladie coronaire, et ayant eu un AVC ou un AIT un à six mois avant leur inclusion dans l'essai clinique. Il a été observé une baisse du taux d'AVC fatal ou non-fatal dans le groupe atorvastatine par rapport au groupe placebo. La mortalité toutes causes était similaire dans les deux groupes. Cependant, le risque d'AVC hémorragique était augmenté dans le groupe atorvastatine 80 mg par rapport au groupe placebo chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique, ou d'infarctus cérébral. De même la mortalité toutes causes était plus élevée dans le groupe atorvastatine 80 mg par rapport au groupe placebo chez les patients ayant eu un AVC hémorragique. La mortalité était similaire dans le groupe atorvastatine 80 mg et placebo chez les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral. Le RCP d'atorvastatine a été modifié en conséquence.

Compte-tenu de ces résultats, le *Pharmacovigilance Working Party* (PhWVP), a décidé d'analyser les données disponibles avec les autres statines. Cette revue n'a pas identifié d'augmentation du risque d'AVC hémorragique avec d'autres molécules. En 2007, le PhVWP a également revu les effets indésirables suivants : troubles du sommeil, troubles de la mémoire, dépression, pneumopathie interstitielle, impuissance et troubles mictionnels. Seuls les troubles mictionnels n'ont pas été retenus. L'implémentation n'est pas finalisée au niveau européen car certains laboratoires contestent cette mise à jour du RCP.

3.3.4 Synthèse

La tolérance des statines a été évaluée dans le cadre d'études cliniques et de méta-analyses et a fait l'objet d'un suivi particulier de l'Afssaps depuis leur mise sur le marché, notamment à la suite du retrait de la cérivastatine pour des cas de rhabdomyolyses, dont certains d'évolution fatale.

La revue des données de tolérance indique que les statines possèdent généralement un bon profil de tolérance. Les événements indésirables sévères sont peu fréquents (<1%) et représentés essentiellement par les rhabdomyolyses et myalgies, les élévations des transaminases (ASAT et ALAT) et des CPK. Le lien entre les statines et le risque de cancer n'a pas été démontré. Au final, le rapport bénéfice/risque des statines est positif.

L'étude SPARCL indique que l'utilisation de fortes doses de statines pourrait entraîner une augmentation des événements indésirables : ainsi, l'atorvastatine 80 mg doit être utilisée avec prudence.

Les données ne permettent pas de distinguer les différentes molécules entre elles. La rosuvastatine, mise sur le marché en 2005, est la molécule sur laquelle il existe le moins de données de tolérance (molécule non prise en compte dans la plupart des méta-analyses, peu de données de pharmacovigilance)

Tableau 10. Données de pharmacovigilance sur les statines

Date de présentation en CT/ CN	Type	Objet	Conclusions
CN : Novembre 2000	Enquête officielle de pharmacovigilance	Tendinopathies et statines	La commission nationale a considéré qu'il s'agissait d'un effet classe et a émis un avis favorable pour l'ajout en 4.8 du RCP du libellé suivant : « des cas de tendinopathies parfois compliqués de rupture ont été exceptionnellement rapportés »
CT : Janvier 2004 / Novembre 2005	Enquête officielle de pharmacovigilance	Statines et pneumopathies interstitielles	Le RCPV rapporteur (HEGP) a proposé d'ajouter dans la monographie des statines la possibilité de survenue de pneumopathies interstitielles. Les résultats de l'enquête devaient être présentés à la commission nationale de pharmacovigilance qui devait statuer sur la pertinence d'informer les prescripteurs sur le risque exceptionnel mais grave d'atteinte pulmonaire sous statines. Cet effet indésirable fait partie des effets de classe revus par le PhWP et à ajouter dans les RCP des statines. Le plan d'implémentation est en cours au niveau européen.
CT : Janvier 2004 / Septembre 2009	Enquête officielle de pharmacovigilance	Statines et lupus	Les résultats de la 1ère enquête, réalisée par le CRPV de l'HEGP en 2004 ne justifiait pas une modification du RCP des statines. Une mise à jour de l'enquête nationale de pharmacovigilance concernant statines et lupus est actuellement en cours. Les résultats de l'enquête devraient être présentés lors d'un prochain comité technique (avant fin 2009). A noter que la plupart des RCP des statines sont en 4.8 : réactions de type lupus érythémateux, syndrome pseudo-lupique, syndrome lupique.
CT : février 2005	Point	Gynécomasties et statines	Le comité technique a conclu que compte-tenu des données disponibles, le risque de survenue avec les statines restait très rare, voire exceptionnel. L'existence de trois cas de ré-introduction positive et d'une chronologie compatible dans la moitié des cas n'a pas été jugée suffisante pour faire figurer cet effet indésirable dans le RCP des statines.
CT : février 2005	Point	Impuissance et statines	L'analyse des données fournies par le CRPV ont suggéré qu'il existait peut-être un lien de causalité entre un traitement par statines et la survenue d'impuissance. Cependant plusieurs facteurs confondants ont rendu l'analyse des cas difficile (âge, antécédents CV, diabète, traitements associés). Le comité technique a considéré que ces données n'étaient pas suffisamment probantes pour modifier le RCP de l'ensemble de la classe même si cet effet figure dans le RCP de l'atorvastatine. Cet effet indésirable fait partie des effets de classe revue par le phVWP à ajouter dans le RCP des statines. Le plan d'implémentation est en cours au niveau européen.

4 Données économiques comparant les statines

4.1 Efficacité des statines en termes de réduction de la morbi-mortalité

4.1.1 Matériel et méthode

L'analyse de l'efficacité des statines en termes de réduction de la morbi-mortalité repose sur l'analyse critique des études médico-économiques et des revues de littérature publiées.

Les études fondées sur des essais contrôlés randomisés ont été privilégiées. Ont été retenues pour analyser l'efficacité des statines :

- les études médico-économiques ayant comparé les statines à un placebo, afin de documenter l'efficacité de chaque molécule par rapport à l'absence de traitement médicamenteux dans une population donnée. Cette littérature constitue l'essentiel de la littérature économique identifiée par la recherche documentaire ;
- les études médico-économiques ayant comparé des molécules entre elles ou des molécules identiques, mais prescrites à des dosages différents (stratégies conventionnelles vs stratégies intensives par exemple).

Elles reposent sur deux méthodologies distinctes :

- approche prospective avec recueil des données économiques au cours d'un ECR (études piggy-back) ;
- approche par modélisation, principalement des modèles de Markov. Elles utilisent les données d'efficacité d'un ou plusieurs ECR pour extrapoler l'efficacité observée dans les essais à la vie entière des patients et obtenir des années de vie gagnées le plus souvent pondérées par la qualité de vie. Ces données d'efficacité sont mises en regard des données de coûts spécifiques au contexte de soins étudié dans le modèle.

Les revues de la littérature les plus récentes et exhaustives ont été consultées pour compléter l'analyse des études économiques. Elles ont permis de s'assurer de l'exhaustivité de notre sélection et d'apporter un éclairage complémentaire sur l'interprétation des résultats des études originales. Quatre revues de littérature récentes ont été identifiées : Gumbs *et al.*, 2007 (78) ; Plosker *et al.*, 2007 (79) ; Neyt *et al.*, 2009 (80) ; Lindgren *et al.*, 2009 (81).

4.1.2 Efficacité des statines en prévention primaire

La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier de publication ayant étudié le rapport C/E des statines dans des populations à faible risque CV en prévention primaire. Les 4 publications retenues ont concerné des patients sans maladie CV avérée mais à haut risque CV : hypertendus ou diabétiques (Tableau 11).

Toutes étaient des études coût/efficacité fondées directement sur les données de l'essai support ou sur un modèle de Markov.

► Résultats chez les patients hypertendus

Une seule étude concerne les patients hypertendus (82). Elle repose sur les données de l'essai ASCOTT-LLA comparant l'atorvastatine à un placebo. ASCOTT-LLA est un essai multicentrique, randomisé en double aveugle, qui inclut 5168 patients traités par atorvastatine 10 mg et 5137 patients sous placebo. Les patients étaient âgés de 40 à 79 ans, hypertendus avec un CT > 6,5 mmol/l et trois autres FDR. L'étude économique de Lindgren a révélé que le traitement médicamenteux de ces patients par atorvastatine 10 mg était une stratégie coût/efficacité aussi bien en Suède qu'au Royaume-Uni. Plus de la moitié des coûts de traitement médicamenteux liés à la molécule statine étaient absorbés par la réduction des coûts des autres « postes » et notamment de l'hospitalisation, liés aux événements CV (maladie coronaire, IDM, AVC fatal et non fatal, insuffisance cardiaque, angor stable/instable, maladie artérielle périphérique, arythmies menaçantes).

► Résultats chez les patients diabétiques

Toutes les études médico-économiques identifiées reposent sur les données issues d'un seul essai comparant l'atorvastatine versus placebo. L'étude CARDS, essai multicentrique contrôlé randomisé britannique avait indiqué que le traitement par atorvastatine 10 mg des patients présentant un diabète de type II, un autre FDR (HTA, rétinopathie, tabac, albuminurie) et un taux de LDL-c normal ($< 4,14$ mmol/L), réduisait significativement les événements coronaires (IDM, angor instable, syndrome coronaire aigu fatal, arrêt cardiaque) et le risque d'AVC.

Les modèles économiques élaborés sur la base de cet essai clinique, tous financés par le laboratoire commercialisant l'atorvastatine, ont conclu à l'efficacité du traitement médicamenteux de ces patients par atorvastatine 10 mg *versus* placebo.

- Une étude a transposé les résultats de l'essai au contexte de soins français (Lafuma *et al.*). Elle a révélé qu'en comparaison au placebo, l'utilisation de l'atorvastatine 10 mg était une stratégie coût/efficace avec des ratios de coût/ année de vie gagnée variant de 1418 € à 2506€.
- L'analyse économique publiée par Raikou *et al.* a permis de conclure à la pertinence d'utiliser l'atorvastatine 10 mg chez les patients diabétiques indépendamment de leur niveau de LDL-c initial. Après extrapolation des résultats de l'essai à la vie entière des patients, les ratios coût/Qaly étaient toujours inférieurs à 20 000£ (seuil d'acceptabilité au Royaume-Uni), y compris dans les analyses de sensibilité.
- Ramsey *et al.* ont transposé les résultats de l'étude CARDS au contexte de soins américain. Si l'utilisation de l'atorvastatine atteignait un ratio coût/Qaly prohibitif à 5 ans, il devenait acceptable à 10 ans et la stratégie devenait dominante à 25 ans (à la fois plus efficace et moins coûteuse que le placebo). Le coût net total lié à l'utilisation de l'atorvastatine devenait négatif au bout de 11 ans environ. Les résultats de l'analyse initiale variaient quel que soit le paramètre (utilités, probabilité de décès suite à l'AVC, utilités liées à l'AVC, coût de l'AVC, RR d'un second AVC) mais ils étaient surtout sensibles à la variation du RR de faire un événement coronaire, du RR de faire un AVC, du taux de compliance au traitement médicamenteux particulièrement dans les 4 premières années, et du coût du traitement par statine.

Tableau 11. Etudes ayant analysé l'efficacité des statines en prévention primaire

Etude, Pays, Financier	Traitements	Type d'étude	Essai support	Persp.	Horizon temporel	Coûts, taux d'actualisation	Résultats en analyse initiale	Sensibilité des résultats
Patients hypertendus								
Lindgren , RU, Suède (82)	Atorvastatine 10 mg / placebo	Piggy back	ASCOT-LLA Critère d'efficacité : nb total d'événements et de procédures évités	Financier	3,3 ans	Coûts médicaux directs : traitements, consultations, hospitalisation Pas d'actualisation	Coût par EE sur critère combiné : - suède : 12 673 € - RU : 11 693 € Coût par EE sur critère primaire (MC fatale, IDM non fatal) : - Suède : 35 689 € - RU : 38 682 €	
Patients diabétiques								
Ramsey, Etats-Unis (83) Pfizer	Atorvastatine 10 mg / placebo	Modèle de Markov	CARDS Critère d'efficacité : nb total d'EE Utilité : étude sur les patients diabétiques (EU)	Financier	25 ans	Coûts médicaux directs : traitements, consultations, hospitalisation, biologie Actualisation des coûts et bénéfices : 3%	Coût/ Qaly Atorvastatine : - 137 276 US\$ à 5 ans - 3640 US\$ à 10 ans - stratégie dominante à 25 ans	-RR EE (AVC + coronaires) - compliance - coûts trait
Raikou, RU (84) Pfizer	Atorvastatine 10 mg /placebo	Piggy back Modèle de Markov	CARDS Critère d'efficacité : nb total d'EE Utilité : étude sur les patients diabétiques (RU)	Financier	3,9 ans (CARDS) Vie entière	Coûts médicaux directs : traitements, consultations, hospitalisation, biologie Actualisation des coûts dans le modèle : 3,5%	ICER : - Coût par EE selon le type d'EE : [4120 £ - 7608 £] - Coût/Qaly : 6848 £	-Réduction du RR d'EC

EE = événement évité - EC = événement coronaire – MC = maladie coronaire – RR = risque relatif – EU = Etats-Unis – RU = Royaume-Uni – ICER = ratio coût/efficacité incremental (par rapport au placebo)

Tableau 11 (suite). Etudes ayant analysé l'efficacité des statines en prévention primaire

Etude, Pays, Financier	Traitements	Type d'étude	Essai support	Persp.	Horizon temporel	Coûts, taux d'actualisation	Résultats en analyse initiale	Sensibilité des résultats
Patients diabétiques								
Lafuma, France (85) Pfizer	Atorva 10 mg /placebo	Etude coût/efficacité	CARDS Critère d'efficacité : nb d'EE et de décès évités	Assurance Maladie	3,9 ans	Coût du traitement, coût des événements évités (PMSI)	<ul style="list-style-type: none"> - Coût/ EE = 3862 € - Coût par décès CV évité = 18 920 € - Coût par décès toutes causes évité = 10 704 € - Coût par AVG = 2506€ (décès CV) - Coût par AVG (décès toutes causes) = 1418€ 	Pas d'actualisation des coûts et bénéfices (délai trop court)

EE = événement évité - EC = événement coronaire – MC = maladie coronaire – RR = risque relatif – EU = Etats-Unis – RU = Royaume-Uni – ICER = ratio coût/efficacité incremental (par rapport au placebo)

4.1.3 Efficacité des statines en prévention secondaire

► Présentation des études

En prévention secondaire, les 3 études identifiées ont concerné les populations et les molécules suivantes :

- Patients avec maladie coronaire stable ou syndrome coronaire aigu : 1 étude comparant atorvastatine 80mg et simvastatine 20mg (86) ;
- Patients avec maladie coronaire stable : 1 étude comparant l'atorvastatine 80mg à la simvastatine 20 ou 40mg (87) ; 1 étude comparant l'atorvastatine 80mg à l'atorvastatine 10mg (88).

Les trois études reposent sur des modèles de Markov et raisonnent en coût par année de vie gagnée et/ou en coût par Qaly.

Les trois études analysées (86-88) étaient de très bonne qualité méthodologique. Elles étaient précises sur les choix et hypothèses faits dans les modèles, sur leurs sources de données et remplissaient aisément les critères relatifs aux bonnes pratiques médico-économiques en termes de comparateur, données cliniques, perspective économique, horizon de l'étude et taux d'actualisation.

► Résultat chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu

L'analyse de Chan *et al.* (86), ayant comparé les traitements par atorvastatine 80 mg aux traitements par simvastatine 20 mg chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu (A to Z, Prove-It) a montré que l'utilisation d'une stratégie intensive d'atorvastatine, dans les deux années suivant le syndrome coronaire aigu est plus efficace et plus coûteuse.

- L'atorvastatine 80mg permet un gain de 0,309 années de vie et de 0,352 Qaly³⁶ par rapport à l'utilisation de la simvastatine à 20 mg (86% de ce gain en Qaly était expliqué par la réduction de la mortalité).
- L'atorvastatine 80mg a un coût journalier de traitement médicamenteux supérieur de 1,4\$ par rapport à la simvastatine.

Selon les hypothèses faites sur le maintien de l'efficacité du traitement médicamenteux dans le temps, il fallait consentir entre 12 400 \$ et 27 100\$ pour gagner un Qaly supplémentaire avec l'atorvastatine 80 mg. Le ratio coût/efficacité incrémental de l'analyse initiale (efficacité du traitement stable dans le temps) restait toujours inférieur à 31 000\$/Qaly, même lorsque la différence de coût de traitement journalier entre l'atorvastatine 80 mg et la simvastatine 20 mg était de 3,5\$.

► Place des stratégies intensives chez les patients en prévention secondaire de la maladie coronaire

Deux études comparent l'atorvastatine 80 mg à la simvastatine 20 mg ou 40 mg chez des patients coronaires stables (86,87). Les deux travaux montrent que l'utilisation d'une stratégie intensive d'atorvastatine est plus efficace et plus coûteuse que la simvastatine.

L'analyse de Lindgren *et al.* (79,87) repose sur les données de l'essai IDEAL, réalisé dans quatre pays (Suède, Danemark, Norvège, Finlande).

³⁶ Ces chiffres sont obtenus sous l'hypothèse que le bénéfice associé au traitement est constant sur l'ensemble de la période de suivi des patients. Lorsque les auteurs faisaient l'hypothèse que ce bénéfice se réduisait dans le temps (50% à 5 ans puis nul après 5 ans), le nombre de Qaly gagnées avec l'atorvastatine 80 mg passait de 0,352 (analyse initiale) à 0,325 puis 0,297 respectivement.

Les résultats étaient les suivants.

- Le coût total de prise en charge par patient variait selon le pays de 17 138€ à 31 046€ pour l'atorvastatine et de 15 042€ à 29 773€ pour la simvastatine. Selon le pays, entre 31% et 61% du coût de l'atorvastatine était compensé par une réduction des coûts d'hospitalisation ou des coûts indirects.
- Le traitement par atorvastatine 80 mg était associé à un gain en années de vie actualisé de 13,85 ans (10,47 Qalys), celui par simvastatine 20-40 mg permettant de gagner en moyenne 13,8 ans (10,44 Qalys). La différence d'efficacité en termes d'années de vie gagnée ou en termes de Qalys gagnées n'était donc pas très importante entre les deux traitements médicamenteux.
- Le coût/efficacité³⁷ de l'atorvastatine par rapport à la simvastatine, en fonction du critère d'efficacité retenu, variait : de 8 330€ par événements CV évité en Norvège à 21 177€ en Finlande ; de 23 261€/AVG en Norvège à 41 381€/AVG en Finlande ; de 35 210€/Qaly en Norvège à 62 639€/Qaly en Finlande.

L'analyse en sous groupes a indiqué que les ratios coût/efficacité décroissaient lorsque le risque CV initial des patients était élevé. Ainsi, en Suède, le ratio coût/efficacité différentiel était de 43 667€/Qaly dans l'analyse de base, 43 196€/Qaly pour les patients masculins, 37 577€ pour les patients hypercholestérolémiques (LDL-c>1,42 g/l), 37 278€ pour les patients âgés de 60 ans ou plus et de 32 623€ pour les patients diabétiques.

Excepté pour la Finlande, les ratios coût/efficacité étaient inférieurs à 50 000€/Qaly³⁸. D'après les auteurs (87), l'utilisation de l'atorvastatine 80 mg dans la prise en charge du patient en post-infarctus avec une maladie stabilisée pouvait être considérée comme une stratégie « modérément coût/efficace ». En Finlande, le coût de l'atorvastatine devait être baissé à 1,7 € (coût au moment de l'étude dans le pays : 2,2€) pour que le ratio coût/Qaly revienne sous les 50 000€.

L'analyse économique de Chan *et al.* ayant comparé les traitements par atorvastatine 80 mg aux traitements par simvastatine 20 mg chez des patients présentant une maladie coronaire stable a montré que l'utilisation d'une stratégie intensive d'atorvastatine, pendant 5 ans en moyenne, est plus efficace et plus coûteuse (86).

- L'atorvastatine 80mg permet un gain de 0,028 années de vie et de 0,096 Qaly³⁹ par rapport à l'utilisation de la simvastatine 20mg (50% du gain en Qaly était expliqué par la réduction du nombre d'AVC).
- L'atorvastatine a un coût journalier de traitement supérieur de 1,4\$ par patient par rapport à la simvastatine 20mg, au moment de l'étude.

Selon les hypothèses faites sur le maintien de l'efficacité du traitement médicamenteux dans le temps, il fallait consentir entre 33 400 \$ et 158 600\$ pour gagner un Qaly supplémentaire avec l'atorvastatine 80 mg. Le ratio coût/efficacité incrémental de l'analyse initiale (33 400\$/Qaly) s'approchait de 100 000\$/Qaly lorsque la différence de coût journalier de traitement médicamenteux était de 2,65\$ et de 150 000\$/Qaly lorsque cette différence était de 3,55\$.

L'étude de Taylor *et al.* (88) aborde la problématique du dosage pour une molécule donnée, à savoir l'atorvastatine (80mg versus 10mg). Les données sont issues de l'essai TNT réalisé dans trois pays européens (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne)⁴⁰.

³⁷ Les analyses de sensibilité ont indiqué que le modèle était robuste malgré une sensibilité aux variations des taux d'actualisation (les ratios coût/efficacité baissaient lorsque le taux d'actualisation baissait). Les analyses menées sur les autres paramètres (augmentation de la durée de traitement médicamenteux, utilités décroissantes) n'ont pas modifié les résultats initiaux.

³⁸ La classification des ratios coût/efficacité en Suède est la suivante :

- Ratio coût/efficacité faible : <10 000 €/Qaly
- Ratio coût/efficacité moyen ou modéré : < 50 000 €/Qaly
- Ratio coût/efficacité élevé : < 100 000€/Qaly
- Ratio coût/efficacité très élevé : > 100 000€/Qaly

³⁹ Dans l'analyse principale, l'hypothèse retenue est que le bénéfice associé au traitement médicamenteux était constant sur l'ensemble de la période de suivi des patients. Lorsque les auteurs faisaient l'hypothèse que ce bénéfice se réduisait dans le temps (50% à 5 ans puis nul après 5 ans), le nombre de Qaly gagnées avec l'atorvastatine 80 mg passait de 0,096 (analyse initiale) à 0,066 puis 0,037 respectivement.

Dans chaque pays, le traitement par atorvastatine 80 mg entraînait un gain en années de vie et en Qaly par rapport au traitement par atorvastatine 10 mg, pour un coût supérieur (voir Tableau 12).

Tableau 12. Résultats du modèle de Taylor*, sous l'hypothèse d'une mortalité toute cause identique entre les deux dosages

Traitement/ pays	Coût total par patient € 2005**	AVG**	Qalys gagnées**	ICER € 2005	
				Coût/AVG	Coût/Qaly
Royaume- Uni					
ATO 10	8205	11,18	8,51	-	-
ATO 80	9996	11,39	8,69	8600	9500
Espagne					
ATO 10	8301	11,44	8,7	-	-
ATO 80	12181	11,64	8,89	19000	21000
Allemagne					
ATO 10	8155	11,18	8,5	-	-
ATO 80	11051	11,39	8,7	13000	15000

*D'après Taylor *et al.* 2008 (88) - **actualisés à 3,5%

Dans l'essai TNT, une tendance à l'augmentation de la mortalité toutes causes était observée chez les patients traités par atorvastatine 80 mg mais la différence avec les patients traités à 10 mg n'était pas significative et l'essai n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence significative sur ce critère dans les deux groupes. Ainsi, dans l'analyse initiale, les auteurs du modèle ont considéré que la mortalité toutes causes était identique dans les deux groupes. Par la suite, dans une analyse complémentaire, les chiffres de mortalité toutes causes observés dans l'essai TNT ont été intégrés au modèle, ce qui a fait varier les ratios coût/efficacité et coût/utilité. Ainsi :

- Au Royaume-Uni, le coût à consentir pour gagner une année de vie supplémentaire avec l'atorvastatine 80 mg était de 18 500€, et de 15 800€/ Qaly ;
- En Espagne, ce coût incrémental était de 40 000€/ AVG et de 34 000/Qaly
- En Allemagne, ce coût incrémental était de 28 000€/AVG et de 24 000/Qaly.
- D'après les auteurs, ces ratios restaient tout de même « acceptables » si on raisonnait en Qaly et ne dépassaient pas le seuil admis excepté en Espagne.

Les résultats des analyses de sensibilités étaient similaires selon les pays : le modèle était surtout sensible aux variations des coûts journaliers de traitement par atorvastatine 80 ou 10 mg ainsi qu'au risque relatif de faire un IDM. Aucune sensibilité n'a été observée aux variations des utilités, des coûts des événements CV mineurs et des RR de faire un événement mineur.

Les ratios coûts/efficacité différentiels, aussi bien en année de vie gagnée qu'en Qaly, étaient inférieurs à 30 000\$ (seuil retenu dans ces pays pour considérer une intervention économiquement justifiée) quel que soit le contexte de soins. D'après le modèle, si le financeur était prêt à payer 30 000 €/Qaly pour l'atorvastatine 80 mg, alors il était assuré de son efficacité chez les patients coronariens stables à 99,8% au Royaume-Uni, 86% en Espagne et 96,9% en Allemagne.

⁴⁰ Si les données de coûts et de parcours de soins ont été spécifiques pour chaque pays, les auteurs de l'étude ont considéré les paramètres suivants identiques quel que soit le contexte de soins : taux d'événements CV sous traitement médicamenteux, efficacité respective des traitements, utilités des traitements, impact des événements CV sur la survie. Par ailleurs, les patients ont été considérés observants tout au long de leur vie.

Efficacité et efficacité des hypolipémiants
Une analyse centrée sur les statines

Tableau 13 Caractéristiques des études médico-économiques ayant comparé les statines entre elles

Etude, Pays, Financeur	Profil des patients	Traitements comparés	Source des données cliniques	Méthode d'évaluation économique
Lindgren <i>et al.</i> Suède, Danemark, Norvège, Finlande Pfizer (87)	Prévention 2aire de la MC stable (post IDM)	Doses intensives ATO et doses standards de SIM	Essai IDEAL Données de coûts et de consommations médicales recueillies au cours de l'essai	- modèle de Markov, vie entière - perspective de la société - coûts : médicaments (génériques pour la simvastatine), consultations, hospitalisations, coûts indirects (pertes de productivité) - mesure des utilités : revue de la littérature scandinave -taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 3%
Taylor <i>et al.</i> , Espagne, Allemagne Royaume-Uni Financeur NP (88)	Prévention 2aire de la MC stable (ATCD d'IDM, angine, revascularisation)	Doses intensives ATO (80 mg) et doses standards ATO (10 mg)	Essai TNT Les données de coûts et de consommations médicales n'ont pas été recueillies au cours de l'essai	-modèle de Markov simulant le risque d'événements majeurs (IDM, AVC, revascularisation, arrêt cardiaque) et mineurs (AOMI, AIT, Angine) et de décès – Vie entière (40 ans max) - perspective du payeur - coûts : médicaments et prise en charge des événements CV dans la phase aiguë (données hospitalières) - mesure des utilités : étude américaine sur les préférences et scores d'utilités associées aux pathologies chroniques - taux d'actualisation des coûts et bénéfices : 3,5%
Chan <i>et al.</i> , Etats-Unis Etude indépendante (86)	Prévention de la MC stable ou du SCA	Doses intensives ATO (80 mg) / doses standards SIM (20 mg)	Essai IDEAL Essai TNT Essai A to Z Essai PROVE-IT Analyse poolée des résultats des essais	- modèle de Markov, vie entière modélisant le risque de décès, d'IDM, AVC, revascularisation et ré-hospitalisation - perspective sociétale -coûts directs (hospitalisation, traitement) : taux de remboursement par Medicare (génériques pour la simvastatine), revue de la littérature, données hospitalières - pas de coûts indirects - utilités : revue de la littérature américaine - taux d'actualisation (coûts et bénéfices) : 3%

MC : maladie coronaire - ATO : atorvastatine – SIM : simvastatine – Flu : fluvastatine – LOV : lovastatine – PRA : pravastatine - NP : non précisé dans la publication –
IDM : infarctus du myocarde – AVC : accident vasculaire cérébral – ATCD : antécédents – AIT : accident ischémique transitoire – AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs –

4.1.4 Synthèse

Les études médico-économiques comparant plusieurs statines sur le critère de mortalité toutes causes sont peu nombreuses. Elles sont par ailleurs restreintes à 3 groupes de patients (prévention primaire à risque CV élevé, prévention secondaire de la maladie coronaire et du syndrome coronarien aigu) et à deux molécules (atorvastatine, simvastatine).

Elles concernent la comparaison d'une stratégie dite "intensive" à forts dosages par atorvastatine avec une stratégie dite "conventionnelle" où le traitement médicamenteux est instauré avec les dosages les plus faibles (simvastatine 20mg ou 40mg ; atorvastatine 10mg).

En conséquence, les enseignements que l'on peut tirer de ces études sont très réduits et difficilement généralisables (sauf sur le critère d'années de vie gagnées, puisqu'aucune différence n'a pu être mise en évidence sur le critère de mortalité toutes causes).

En prévention primaire, les ratios coût/efficacité ou coût/utilité de l'atorvastatine contre placebo étaient tous considérés comme acceptables dans les populations concernées et les contextes de soins étudiés.

En prévention secondaire, les études réalisées montrent qu'une stratégie intensive par atorvastatine est plus efficace, mais plus chère, qu'une stratégie conventionnelle à dose plus faible. L'efficacité de la stratégie dépend alors du niveau que l'on juge comme raisonnable pour le surcoût engendré. Les auteurs concluent en faveur de la stratégie intensive, compte tenu des seuils acceptés dans les pays de l'étude. Rappelons que les stratégies intensives ne font pas l'unanimité au sein des recommandations internationales et qu'elles sont rarement préconisées.

4.2 Efficience des statines en termes de baisse du LDL-c

4.2.1 Revue de la littérature internationale

► Méthodologie des études

Les 5 études médico-économiques identifiées sur le critère de réduction du LDL-c concernent toutes la rosuvastatine (89-93). Ceci s'explique par le fait que, jusque récemment⁴¹, la rosuvastatine était la seule statine n'ayant pas fait la preuve de son efficacité en termes de morbi-mortalité. L'analyse économique de cette molécule ne pouvait donc être menée que sur le critère intermédiaire pour lequel les données étaient disponibles.

Par ailleurs, les 5 études étaient fondées sur les données d'un seul essai (STELLAR) et étaient financées par le laboratoire commercialisant la rosuvastatine (Astra Zeneca), à l'exclusion de l'étude de Chong *et al.* (91).

A partir des données de STELLAR, les auteurs ont conduit des analyses pharmaco-économiques rétrospectives dans la perspective des systèmes de santé britannique (89), américain (90,91) et canadien (92,93).

⁴¹ La rosuvastatine a obtenu une extension d'indication « en prévention primaire chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire » le 21 juin 2010 sur la base de l'étude JUPITER ; cette indication est actuellement en cours d'examen par la commission de la Transparence.

Dans toutes les études, les données d'efficacité observées sur 6 semaines dans l'essai STELLAR, ont été étendues à un suivi hypothétique de 1 an. Les coûts comprenaient uniquement les coûts d'acquisition des statines, seule variable discriminante entre les molécules étudiées (le nombre de consultations et de tests biologiques étaient identiques quel que soit le traitement médicamenteux). Les coûts de prise en charge des événements indésirables ont également été exclus du fait de l'équivalence des données de tolérance à 6 semaines dans l'essai. Dans toutes les études, l'analyse coût/efficacité a été privilégiée et deux ratios différentiels ont été mesurés : le coût/% de baisse du LDL-c⁴² et le coût à consentir pour qu'un patient atteigne l'objectif de LDL-c recommandé par la *European Task Force* (89) ou le *Canadian LDL-c Goal* (92) ou le *NCEP ATP III* (90,91,93).

► Résultats des études

Quel que soit le contexte de soins et l'indicateur d'efficacité retenu, les études montrent que la prescription de rosuvastatine est une stratégie économiquement justifiée (Tableau 14). Elle était souvent dominante, c'est-à-dire à la fois plus efficace et moins coûteuse, que les autres molécules et dosages.

Contexte de soins britannique

Dans l'étude de Hirsch *et al.* (89), la rosuvastatine 10 mg permettait à 69% des patients d'atteindre leur valeur cible biologique (VCB) pour un coût total annuel de 23 500£. Pour la même dépense annuelle, le pourcentage de patients atteignant leur VCB était de 44% pour l'atorvastatine 10mg et de 20% pour la pravastatine 40mg et la simvastatine 10mg. Pour traiter autant de patients que la rosuvastatine 10 mg (69 patients), il fallait dépenser 37 504£ par an avec de la simvastatine générique à 80 mg.

Les auteurs concluaient que la simvastatine générique était la prescription la plus efficace lorsqu'une faible réduction de LDL-c était recherchée (<30%) et qu'au-delà, l'utilisation de la rosuvastatine 10 mg était systématiquement la stratégie à privilégier. Les analyses de sensibilité menées sur l'efficacité et le coût des statines ont montré que les résultats étaient robustes aux variations de ces deux paramètres.

Contexte de soins canadien

Dans les études canadiennes (92,93), les traitements médicamenteux les plus efficaces en termes de coût/baisse de 1% du LDL-c étaient : la rosuvastatine 10 mg, le générique de la simvastatine 80 mg puis la rosuvastatine 20 mg. Quel que soit le dosage, l'utilisation de l'atorvastatine n'était jamais une stratégie efficace en comparaison à la rosuvastatine.

Un résultat intéressant ressort des analyses de sensibilité, qui ont montré, que pour que les molécules génériques atteignent le rapport coût/efficacité de la rosuvastatine 10 mg en termes de baisse du LDL-c, il fallait que le prix de la simvastatine 80 mg diminue de 12%, celui de la simvastatine 40 mg de 31% et celui de la pravastatine 10 mg de 68% (93). De même, pour que les molécules génériques atteignent le rapport coût/efficacité de la rosuvastatine 10 mg en termes de patient à l'objectif de LDL-c, il fallait que le prix de la simvastatine 80 mg diminue de 11% et celui de la simvastatine 40 mg de 40% (93).

Contexte de soins américain

Dans l'étude de Miller *et al.* (90), la rosuvastatine (20 et 40 mg) dominait toutes les autres molécules en termes de coût/baisse du LDL-c et de coût/patient à l'objectif de LDL-c. L'atorvastatine était la seconde prescription la plus efficace. La simvastatine et la pravastatine ne se comparaient jamais favorablement d'un point de vue économique à ces deux molécules. Les résultats sur la rosuvastatine étaient robustes y compris en cas de variation substantielle à la baisse du prix des autres statines.

⁴² Dans l'étude canadienne de Costa-Scharplatz 2008 (92), les résultats sur les autres paramètres lipidiques, hors de notre champ, ne sont pas présentés.

Dans l'étude de Chong *et al.* (91), les auteurs ont conclu que l'atorvastatine était la molécule la plus efficace lorsqu'une baisse du LDL-c de l'ordre de 35-40% était recherchée et que la rosuvastatine devait être privilégiée pour des réductions plus importantes. Pour des réductions de LDL-c inférieures à 30% la simvastatine et la pravastatine, dans leur forme générique, étaient des stratégies efficaces.

Tableau 14. Principaux résultats des études médico-économiques sur la baisse du LDL-c*

Etude, pays, monnaie	Coût/baisse du LDL-c	Coût/patient à l'objectif
Hirsh <i>et al.</i> Royaume-Uni (89) Livre sterling	<p>ROSU 10 mg dominante sur : toutes molécules et dosages sauf PRA 10</p> <p>ROSU 10 vs PRA 10 : - réduction supplémentaire de LDL-c de 25,7% - coût additionnel annuel de 24£ - soit 0,94£ par % supplémentaire de baisse du LDL-c</p> <p>ROSU 20 et 40 mg dominantes sur : toutes molécules et dosages sauf SIM (tous dosages)</p> <p>ROSU 20 et 40 mg vs SIM (tous dosages) - réduction moyenne de LDL-c de 52 à 55% contre 28 à 46% pour la SIM selon les dosages - coût de la SIM toujours moins élevé (disponibilité d'une forme générique) - coût à consentir avec la ROSU pour un point d'efficacité supplémentaire : de 1,3£ à 10,3£</p>	<p>- 342 à 467 £ selon les dosages pour ROSU</p> <p>- 519 à 662 pour ATO</p> <p>- 566 à 781 £ pour SIM générique</p> <p>- 1780 à 8437 pour PRA</p>
Costa-Scharplatz <i>et al.</i> Canada (92) Dollar canadien	<p>ROSU 10 mg dominante sur : - ATO 10 et 20 mg, - SIM générique 20 et 40 mg - PRA générique 40 mg</p> <p>ROSU 10 mg vs PRA 20 mg : - 3,9 Can \$ par % supplémentaire de baisse du LDL-c</p>	<p>2 molécules les plus efficaces : ROSU 10 mg (584\$ Can) et SIM générique 10 mg (619\$ Can)</p> <p>ROSU 10 mg dominante sur : - ATO 10 et 20 mg, - SIM générique 20 et 40 mg - PRA générique 40 mg</p> <p>ROSU 10 mg vs PRA 20 mg : - 420 Can \$ par patient supplémentaire à l'objectif</p>
Chong <i>et al.</i> Etats-Unis, (91) Dollar américain	<p>- ROSU 40 mg : 17\$ - ROSU 10 mg : 21\$ - Autres molécules : entre 26\$ pour ATO 10 et 59\$ pour PRA 40</p>	<p>- ROSU : 1074 à 1168\$ - ATO : 1367 à 1660\$ - SIM : 1967 à 2125 \$</p>

ATO : atorvastatine – ROSU : rosuvastatine – SIM : simvastatine – PRA : pravastatine – FLU : fluvastatine,
* les études de Tran 2007 (93) et Miller 2005 (90) étant similaires dans leurs résultats aux études de Costa-Scharplatz 2008 (92) et Chong 2005 (91) n'ont pas été reprises dans ce tableau afin d'en faciliter la lecture.

► Discussion

La générabilité des conclusions que l'on peut avancer à partir des études médico-économiques publiées sur le critère d'efficacité biologique est limitée pour deux raisons : d'une part, toutes les études publiées sont axées sur la rosuvastatine ; d'autre part, toutes les études reposent sur les données d'un seul essai (STELLAR, niveau de preuve 2).

Les 5 travaux étudiés ont tous conclu à la pertinence d'un point de vue économique d'utiliser la rosuvastatine (dosée le plus souvent à 10 ou 20 mg par jour) pour traiter l'hypercholestérolémie et atteindre les objectifs de LDL-c. Ce résultat n'est pas surprenant, puisque l'essai STELLAR, dont sont extraites les données d'efficacité, a révélé une efficacité biologique significativement supérieure de cette molécule par rapport aux autres molécules. La différence de coût entre les molécules, bien que réelle, n'est jamais aussi importante que la différence d'efficacité révélée dans l'essai STELLAR. Dans ce contexte, la supériorité de la rosuvastatine en termes d'efficacité biologique se traduit également par un avantage économique. Pour autant, ces résultats méritent d'être nuancés dans le contexte scientifique : en 2009, la rosuvastatine n'a fait la preuve de son efficacité en morbi-mortalité que chez des patients à haut risque CV non hypercholestérolémiques ayant une protéine C réactive élevée (48), à ce jour en cours d'évaluation par la commission de la Transparence.

Ces études indiquaient également que la prescription des molécules dans leur forme générique n'était pas toujours la stratégie la plus efficiente en termes de baisse du LDL-c, ni celle consistant à prescrire des dosages élevés. Cela dépendait de la réduction attendue de LDL-c. Par exemple, lorsque les objectifs thérapeutiques ne dépassaient pas 30% de réduction du LDL-c, la simvastatine générique était une stratégie efficiente.

Etant donné que les prix des traitements étaient les variables-clés des simulations proposées dans les études, les résultats observés dans d'autres pays ne sont pas transposables.

4.2.2 Evaluation de l'efficacité des statines en fonction de leur efficacité biologique dans le contexte de soins français

L'objectif de ce chapitre est de déterminer les stratégies de prescription économiquement pertinentes, fondées sur les molécules disposant d'emblée de l'efficacité nécessaire à l'atteinte de l'objectif biologique pour un patient au meilleur coût.

► Méthode générale

La confrontation du bilan biologique initial du patient (taux de LDL-c initial) et de son niveau de risque CV (nombre de facteurs de risque présents, antécédents de maladie CV...) permet de définir, à partir des recommandations Afssaps 2005 (1), la valeur cible de LDL-c à atteindre sous statines.

A partir de ces données, nous avons pu définir le pourcentage de baisse souhaitée du niveau de LDL-c, en fonction du bilan biologique initial du patient et de son niveau de risque CV (Tableau 15).

Nous avons ensuite recherché dans la littérature, les pourcentages de réduction moyenne du LDL-c, associés à chaque molécule pour chaque dosage. Les résultats d'efficacité des statines en termes de réduction du LDL-c ont ensuite été mis en regard de données de coûts françaises.

Tableau 15 : Réductions de LDL-c (en %) attendues en fonction de la valeur initiale de LDL-c

Profil du patient Recommandations Afssaps 2005 (1)	Risque faible : 0 FDR	Risque intermédiaire : 1 FDR	Risque intermédiaire : 2 FDR	Risque intermédiaire : ≥ 3 FDR	Haut risque CV*
Valeur cible (g/l) Valeur initiale g/l	2,2	1,9	1,6	1,3	1
2,5	-12%	-24%	-36%	-48%	-60%
2,4	-8%	-21%	-33%	-46%	-58%
2,3	-4%	-17%	-30%	-43%	-56%
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%

* Haut risque CV : antécédent de maladie CV avérée, Diabète de type 2 avec atteinte rénale ou au moins 2 FDR, risque de survenue d'un événement coronarien ≥ 20% à 10 ans

► Hypothèses et paramètres

Horizon

L'analyse présentée dans ce chapitre est conduite sur un an de traitement.

Données d'efficacité biologique

Deux travaux présentent des données d'efficacité biologique : l'essai STELLAR (73) et la méta-analyse de Law *et al.* (74) (Tableau 16). Les résultats de la méta-analyse de Law ont été privilégiés en raison de sa qualité méthodologique (niveau de preuve 1), du fait qu'elle inclut les 5 statines commercialisées en France et que retenir ces données constitue une hypothèse conservatrice puisque l'efficacité biologique y est légèrement moins élevée.

Les deux études STELLAR et Law *et al.* concernaient des populations de patients hypercholestérolémiques, en prévention primaire ou secondaire. Les données issues de ces essais cliniques ont été transposées en France sans tentative d'adaptation à de potentielles spécificités de la population française.

Il a été considéré que l'efficacité biologique en termes de baisse du LDL-c obtenue sur 6 semaines restait constante à un an.

Il a été supposé que le patient ayant atteint sa valeur cible poursuivait son traitement médicamenteux avec le même dosage et la même molécule. En pratique quotidienne, il semblerait en effet, que lorsque l'objectif est atteint, le même traitement médicamenteux soit poursuivi par le patient sur le long-terme.

Les coûts retenus et valorisés

Seuls les coûts des traitements médicamenteux ont été pris en compte. Les autres coûts directs (consommations médicales telles que les consultations et les bilans biologiques) et les coûts indirects ont été considérés équivalents au sein d'une même classe thérapeutique (dans l'essai STELLAR, les consommations médicales autres que les traitements médicamenteux étaient d'ailleurs identiques dans tous les bras de l'essai). Les coûts des événements indésirables n'ont pas été valorisés car aussi bien dans l'essai STELLAR, que dans la méta-analyse, les données de tolérance n'étaient pas discriminantes entre les bras « traitement » ou « placebo », y compris aux plus forts dosages.

Les calculs sont fondés sur le tarif nomenclature applicable en mars 2010, sans distinguer la part supportée par l'assurance maladie et celle supportée par les patients dyslipidémiques.

Les tarifs correspondent à un conditionnement en 28 comprimés, car ils sont disponibles pour toutes les statines et tous les dosages ce qui permet leur comparaison. Les tarifs des conditionnements trimestriels sont présentés à titre d'information.

► Limites du travail réalisé

Les données issues des études cliniques retenues n'ont pas fait l'objet d'une transposition à la population française. Dans ce contexte, il a été fait l'hypothèse que les résultats obtenus sur les populations étudiées par *Law et al.* étaient applicables à la population française hypercholestérolémique. Il est difficile de vérifier cette hypothèse, mais la similarité des résultats entre l'essai STELLAR (réalisé sur une population américaine) et la méta-analyse de Law fondée sur des études provenant de différents pays, y compris européens, laisse supposer que les résultats sont homogènes entre les populations.

La simulation présentée ici ne valorise que les coûts induits par l'utilisation des statines. Les coûts évités n'ont pas été recherchés.

La principale limite de ce travail est l'absence d'éléments sur l'efficacité à long terme des statines sur la baisse du LDL-c. En effet, l'analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle l'efficacité des statines après un an de traitement est identique à l'efficacité démontrée après 6 semaines de traitement médicamenteux. Cette hypothèse est extrêmement forte, puisqu'elle ne tient pas compte de l'observance et de la persistance, que l'on sait faibles dans les pathologies chroniques stabilisées (94). Il est cependant généralement accepté que les résultats des essais réalisés en « intention to treat » permettent de prendre en compte ce facteur.

Une seconde limite est très importante à retenir lorsque l'on interprète les résultats en vue de mettre en place une stratégie thérapeutique. La réduction à atteindre en termes de LDL-c a été confrontée à la seule efficacité des statines, mais pas aux autres thérapeutiques disponibles. Or, les données suggèreraient que les mesures hygiéno-diététiques permettraient d'atteindre jusqu'à 30% de réduction du LDL-c en combinant les différentes approches (95,96). Il faut donc bien interpréter les résultats comme indiquant les molécules à privilégier lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire par les prescripteurs.

Enfin, les taux de réduction de LDL-c utilisés étant issus d'essais contrôlés réalisés dans le cadre de protocoles contraignants, reflètent une efficacité théorique dont on ne peut garantir la transposition en pratique réelle.

► Résultats

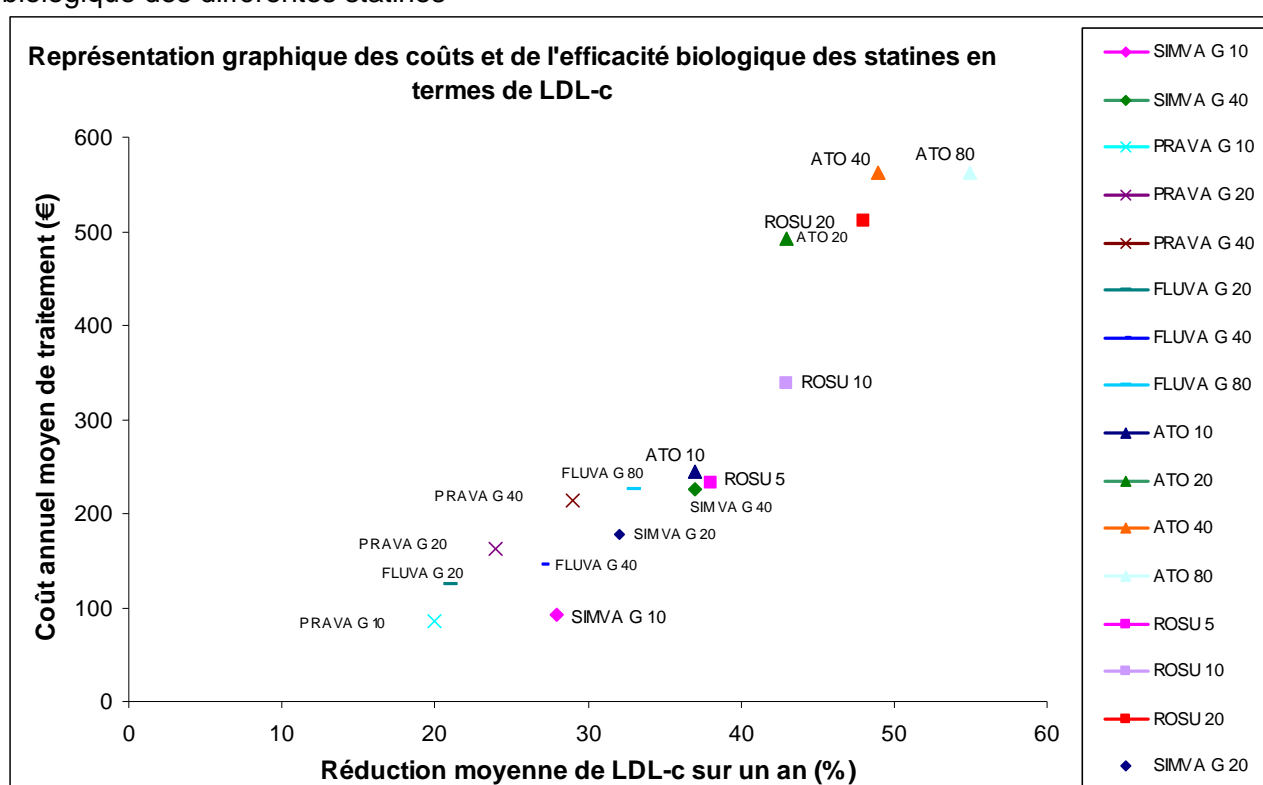
Le Tableau 16 synthétise les données d'efficacité et de prix par molécules et par dosage, en ne retenant que les molécules et dosages commercialisés en France et en classant les molécules par ordre croissant d'efficacité.

L'atorvastatine et la rosuvastatine étaient les molécules les plus efficaces en termes de réduction du LDL-c. Dès les plus faibles dosages, ces deux molécules permettaient d'atteindre une baisse moyenne du LDL-c d'au moins 35%. A dosages identiques, la rosuvastatine est toujours plus efficace que l'atorvastatine.

La pravastatine, la simvastatine et la fluvastatine, ne permettent pas d'atteindre une réduction du LDL-c de plus de 42%.

Le graphique associé à ce tableau illustre la relation entre les coûts de chaque molécule en 2010 et leur efficacité exprimée en baisse annuelle moyenne de LDL-c (%). Concernant la pravastatine, la simvastatine et la fluvastatine, seules les génériques sont inclus puisque -dans l'idéal-, leur prescription devrait être privilégiée. Il permet de visualiser les molécules les moins coûteuses au regard de la baisse attendue du LDL-c. On y observe une croissance exponentielle du coût annuel de traitement pour les réductions attendues supérieures à 40% (rosuvastatine, atorvastatine).

Figure 6 : Représentation graphique des coûts (tarifs mars 2010, boîtes de 28cps) et de l'efficacité biologique des différentes statines

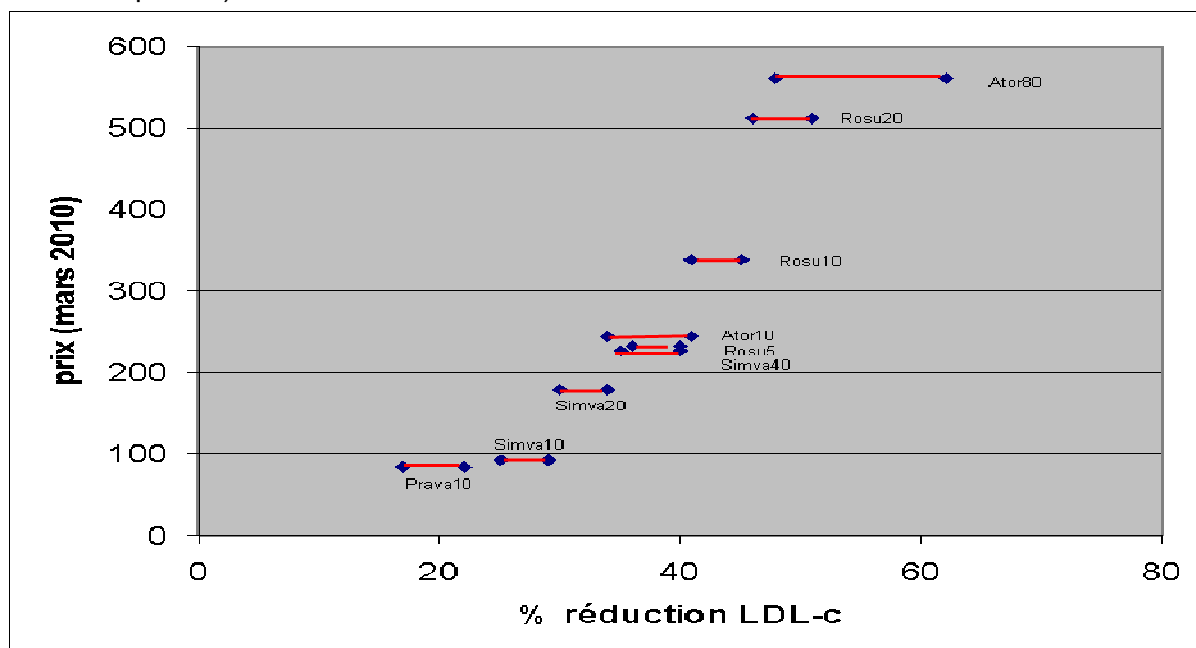


L'analyse de ce graphique permet d'identifier un certain nombre de molécules dominées, c'est-à-dire qu'il existe une autre molécule qui offre la même efficacité pour un prix inférieur ou une efficacité supérieure pour un prix inférieur ou égal.

- La fluvastatine est dominée, quel que soit le dosage étudié : la fluvastatine 20mg est dominée par la pravastatine 10mg ; la fluvastatine 40mg est dominée par la simvastatine 10mg ; la fluvastatine 80mg est dominée par la simvastatine 20mg.
- A l'exception du dosage en 10mg, la pravastatine est dominée par la simvastatine : la pravastatine 20mg est dominée par la simvastatine 10mg ; la pravastatine 40mg est dominée par la simvastatine 20mg.
- Les deux dosages intermédiaires de l'atorvastatine sont dominés par la rosuvastatine : l'atorvastatine 20mg est dominée par la rosuvastatine 10mg ; l'atorvastatine 40mg est dominée par la rosuvastatine 20mg.

Une fois que l'on a exclu les molécules dominées, les molécules les plus efficaces sur le marché français peuvent être représentées sur le graphique ci-dessous, en tenant compte des intervalles de confiance calculés par Law *et al.* (Tableau 16).

Figure 7 : Représentation graphique des molécules les plus efficaces (tarifs mars 2010, boîtes de 28 comprimés)



Compte tenu de l'efficacité biologique moyenne des différentes statines en termes de baisse attendue de LDL-c (74) et des prix français de ces molécules en mars 2010, la simvastatine générique est à privilégier pour les hypercholestérolémies faibles à modérées (moins de 40% de réduction de LDL-c), avec un dosage adapté au profil du patient défini par son niveau de RCV et sa valeur initiale de LDL-c (10mg, 20mg, 40mg). Dans le cas où un traitement médicamenteux est jugé nécessaire en complément des règles hygiéno-diététiques pour obtenir une baisse de LDL-c faible (inférieure à 20%), la pravastatine 10mg est le choix le plus efficace.

En cas d'hypercholestérolémie modérée à sévère (plus de 40% de réduction du LDL-c souhaitée), la rosuvastatine et l'atorvastatine peuvent être justifiées au regard de leur efficacité biologique et de leur prix.

- ✦ Pour une baisse modérée du niveau de LDL-c (entre 30% et 40%) et comparativement à la simvastatine générique 40mg :
 - l'atorvastatine 10 mg présente un niveau d'efficacité biologique identique pour un coût annuel relativement proche ;
 - la rosuvastatine 5 mg a une efficacité biologique et un coût comparables.
- ✦ Pour une baisse importante du niveau de LDL-c (plus de 40%), seules la rosuvastatine et l'atorvastatine permettent d'atteindre la valeur cible :
 - entre 40% et 50%, la rosuvastatine (10, 20⁴³ mg) est moins chère que l'atorvastatine (20mg, 40mg) pour une efficacité biologique comparable ;
 - au-delà, l'atorvastatine 80mg est la seule molécule permettant de réduire le taux de LDL-c de plus de 50%

⁴³ La rosuvastatine 20mg est le seul dosage étudié dans l'étude JUPITER. Le critère d'inclusion (CRPus), utilisé comme marqueur du risque cardiovasculaire des patients dans cette étude, reste à l'heure actuelle controversé.

Rappelons cependant que les recommandations françaises demandent de prescrire les traitements ayant démontré leur efficacité sur des événements cliniques plutôt que sur des indicateurs biologiques (1). Or, ces deux statines disposent d'une indication validée par l'AMM dans le traitement de « l'hypercholestérolémie », mais :

- l'atorvastatine ne possède pas, à ce jour, d'indication validée par l'AMM en prévention secondaire. En revanche elle possède deux indications en « prévention primaire chez les patients avec ou sans hyperlipidémie associée » chez les diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque associé d'une part, et chez les hypertendus traités avec 3 facteurs de risque d'autres part ;
- la rosuvastatine ne possède pas, à ce jour, d'indication validée par l'AMM en prévention secondaire. En revanche elle possède une indication en prévention primaire « chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire » depuis le 21 juin 2010⁴⁴.

Discussion

Selon l'approche adoptée dans ce travail, le choix d'une thérapeutique médicamenteuse est un arbitrage entre : d'une part, le profil du patient (risque cardiovasculaire, réduction du LDL-c à obtenir) ; et d'autre part, l'efficacité biologique et le prix des molécules en fonction du dosage.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, la simvastatine générique est la plus efficiente en deçà d'une réduction souhaitée de 40% du taux de LDL-c, soit une grande majorité des patients présentant un RCV intermédiaire.

Cette analyse arbitrant entre coût de traitement et efficacité mesurée en baisse de LDL-c conduit à exclure de la stratégie thérapeutique la pravastatine, sauf lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire pour atteindre une baisse de LDL-c faible (moins de 20%) : la pravastatine 10mg est alors justifiée économiquement. Ce résultat peut sembler paradoxal, dans la mesure où cette molécule est générique et qu'elle fait partie des molécules pour lesquelles nous disposons d'un haut niveau de preuve, en raison d'un nombre important d'études de bonne qualité. Ce « contre-résultat » s'explique principalement par un prix vraisemblablement élevé au regard de son efficacité biologique. Pour un niveau de baisse moyenne du LDL-c équivalent, la simvastatine Gé 10mg affiche un coût annuel moyen de 93 € contre 163 € pour la pravastatine Gé 20mg et 213 € pour la pravastatine Gé 40mg.

Enfin, il ressort de cette analyse que la rosuvastatine et l'atorvastatine ne sont justifiées économiquement que dans deux cas :

- lorsque le patient présente plus de 3 FDR (RCV intermédiaire avec une valeur cible de LDL-c à 1,3 g/l) et un taux de LDL-c initial supérieur à 2,2 g/l ;
- lorsque le patient est à haut risque cardiovasculaire avec une valeur cible de LDL-c à 1 g/l et un taux de LDL-c initial supérieur à 1,7 g/l.

Bien sûr, ces résultats se fondent sur des efficacités biologiques moyennes issues des essais disponibles. En pratique quotidienne, des réponses individuelles au traitement médicamenteux sont observées et peuvent s'éloigner des réductions du LDL-c provenant des essais. Pour autant, les intervalles de confiance de la méta-analyse de Law (Tableau 16) ne suggèrent pas une grande variabilité inter-individuelle. Par ailleurs, ces résultats ne sont valables que pour des patients en initiation de traitement médicamenteux car, d'après le groupe de travail, pour des patients déjà traités par ailleurs, le niveau de LDL-c initial ne sera pas facilement connu du prescripteur.

Enfin, lorsqu'une forme générique est disponible pour une molécule, il devrait être accordé une large place à sa prescription puisqu'en toute logique, sa forme princeps ne représente en aucun cas une stratégie économiquement pertinente.

⁴⁴ Cette extension d'indication est actuellement en cours d'évaluation par la commission de la Transparence
HAS / Service évaluation économique et santé publique – Service évaluation des médicaments / juillet 2010

Tableau 16. Résultats détaillés d'efficacité biologique et de coût sur 365 jours

Spécialité	Coût annuel moyen de traitement médicamenteux (mars € 2010)			
	Baisse moyenne du LDL-c (%) sur un an* [IC 95%]		Boîte de 28 cps	Boîte de 84 cps
	STELLAR	Law		
Simvastatine générique				
5 mg	-	23 [19-25]	NC	NC
10 mg	28	27 [25-29]	93	NC
20	35	32 [30-34]	178	149
40	39	37 [35-40]	226	177
80 mg	46	42 [38-46]	NC	NC
Simvastatine princeps				
5 mg	-	23 [19-25]	NC	NC
10 mg	28	27 [25-29]	141	NC
20	35	32 [30-34]	275	238
40	39	37 [35-40]	478	410
80 mg	46	42 [38-46]	NC	NC
Pravastatine générique				
5 mg	-	15 [11-19]	NC	NC
10 mg	20	20 [17-22]	85	NC
20	24	24 [23-26]	163	138
40	30	29 [27-30]	213	166
80 mg	-	33 [30-36]	NC	NC
Pravastatine princeps				
5 mg	-	15 [11-19]	NC	NC
10 mg	20	20 [17-22]	130	NC
20 mg	24	24 [23-26]	253	207
40 mg	30	29 [27-30]	479	386
80 mg	-	33 [30-36]	NC	NC
Fluvastatine générique *				
5 mg	-	10 [4-16]	NC	NC
10 mg	-	15 [11-19]	NC	NC
20 mg	-	21 [19-24]	124	109
40 mg	-	27 [25-29]	145	139
80 mg	-*	33 [30-37]	225	NC
Fluvastatine princeps *				
5 mg	-	10 [4-16]	NC	NC
10 mg	-	15 [11-19]	NC	NC
20 mg	-	21 [19-24]	182	164
40 mg	-	27 [25-29]	240	210
80 mg	-	33 [30-37]	400	341
Atorvastatine				
5 mg	-	31 [27-36]	NC	NC
10 mg	37	37 [34-41]	245	214
20 mg	43	43 [40-47]	492	424
40 mg	48	49 [44-54]	562	490
80 mg	51	55 [48-62]	562	490
Rosuvastatine				
5 mg	-	38 [36-40]	233	204
10 mg	46	43 [41-45]	339	290
20 mg	52	48 [46-51]	511	446
40 mg	55	53 [50-56]	NC	NC
80 mg	-	58 [55-62]	NC	NC

Hypothèse : les résultats obtenus dans les études à 6 semaines étaient identiques après un an de traitement. La fluvastatine n'a pas été incluse dans l'essai STELLAR

NC : conditionnement pour ce dosage non disponible en France.

Source des coûts : Assurance maladie, Mars 2010

4.3 Efficience des statines en fonction du niveau de risque cardiovasculaire du patient

Quatre études ont été identifiées, ayant cherché le niveau de risque à partir duquel les traitements médicamenteux étaient efficaces. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous (d'après Neyt *et al.* 2009 (80)).

Dans l'étude de Franco *et al* (97), fondée sur les résultats de 24 publications provenant de 7 pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Canada, Suède, Belgique, Allemagne, Pays-Bas), toutes les études ont conclu que le traitement médicamenteux du patient à haut risque CV (défini en général par un risque de maladie coronaire >4% par an) était efficace quand le traitement médicamenteux des patients à bas risque (<1%) ne l'était pas. Les résultats sur les patients à risque intermédiaire (entre 1 et 4%) étaient plus contrastés en fonction des contextes de soins.

Dans l'étude suédoise (98), les niveaux de risque requis pour que le traitement médicamenteux par hypolipémiant soit efficace, était quasiment les mêmes chez les hommes que les femmes. Les auteurs ont pu conclure que le traitement médicamenteux n'était pas efficace pour toutes les catégories de patients et que l'âge était une des variables clés des ratios coût/efficacité.

Dans l'étude japonaise (99), le traitement médicamenteux par pravastatine était le plus efficace chez les patients d'âge moyen (55-60 ans) à haut risque CV. L'étude concluait qu'il n'était pas pertinent d'un point de vue économique de traiter les patients à faible risque CV, chez les hommes comme chez les femmes.

Sur la base d'un travail de modélisation de l'efficacité du traitement en fonction du niveau de risque de morbidité CV (60), le NICE (17) recommande que le traitement par statines soit systématiquement instauré chez les patients ayant une maladie CV avérée (prévention secondaire), mais qu'il ne soit instauré en prévention primaire, que chez les patients dont le risque de présenter un événement CV est supérieur à 20% sur 10 ans. Lorsque le traitement par statines est justifié, la molécule la moins chère en fonction de la dose quotidienne requise doit être prescrite.

Tableau 17. Etudes ayant cherché le seuil de risque à partir duquel le traitement médicamenteux est efficient

Etude, année, ref	Caractéristiques principales	Principaux résultats																																																															
Franco et al., 2001, 7 pays (97)	Revue de la littérature - Analyse poolée des résultats de 24 études Statine / absence de traitement Prévention primaire et secondaire Etude coût/efficacité Horizon : 5, 10 et >10 ans Coûts : traitements	Distribution des coûts/AVG selon le risque annuel de maladie coronaire (seuil d'efficacité < 20 000\$; >40 000\$ = rejet stratégie). < 1% : 48 559 \$ [1-2%] : 26 933 \$ [2-3%] : 23 060 \$ [3-4%] : 15 048 \$ > 4% : 10 607 \$																																																															
Johannesson, 2001, Suède (98)	Modèle de Markov, Coût/utilité Hypolipémiant/ absence de traitement Prévention primaire Horizon : vie entière Perspective : sociétale Coûts valorisés : traitements, consultations, analyses biologiques, coûts directs et indirects (pertes de productivité) liés aux événements CV.	Le traitement est coût/efficace (seuil d'efficacité : 40 000\$/ Qaly) lorsque le niveau de risque de maladie coronaire à 5 ans est supérieur aux taux suivants : Homme : entre 3,3% à 35 ans et 21,4% à 70 ans Femme : entre 2,9% à 35 ans et 20,3% à 70 ans																																																															
Ward et al, 2004 Royaume-Uni (60)	Modèle de Markov, Coût/efficacité + coût/utilité Statines / absence de traitement Prévention primaire + secondaire Horizon : Vie entière Perspective : payeur Coûts : traitements, prise en charge diagnostique, hospitalière et médicamenteuse des événements CV analyses biologiques	Coût/Qaly (milliers de livres) selon le risque annuel de maladie coronaire. Homme : 0,5% = 20,9-105 selon l'âge 1% = 14,9 à 74,1 selon l'âge 1,5% = 12,2 à 58 selon l'âge 2% = 10,8 à 48,1 selon l'âge 2,5% = 10 à 41,5 selon l'âge 3% = 9,5 à 36,8 selon l'âge Femme : 0,5% = 30,5-111 selon l'âge 1% = 20,3 à 84,3 selon l'âge 1,5% = 16,6 à 69,1 selon l'âge 2% = 14,9 à 59,3 selon l'âge 2,5% = 14 à 52,4 selon l'âge 3% = 13,7 à 47,4 selon l'âge																																																															
Nagata-Kobayashi et al., 2002 Japon (99)	Modèle de Markov, Coût/utilité Pravastatine 10 ou 20 mg / absence de traitement Prévention primaire Horizon : Vie entière Perspective : sociétale Coûts directs médicaux : traitements, consultations, PEC hospitalière diagnostique et médicamenteuse des événements CV	Coût/Qaly en millions de Yen chez les hommes traités par pravastatine 20 mg selon leur risque CV * <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45</td> <td>76</td> <td>63</td> <td>31</td> <td>48</td> <td>26</td> <td>40</td> <td>19</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>56</td> <td>47</td> <td>22</td> <td>35</td> <td>18</td> <td>29</td> <td>14</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>55</td> <td>53</td> <td>44</td> <td>20</td> <td>32</td> <td>17</td> <td>27</td> <td>12</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>44</td> <td>36</td> <td>16</td> <td>27</td> <td>13</td> <td>22</td> <td>9</td> <td>7,5</td> </tr> <tr> <td>65</td> <td>64</td> <td>53</td> <td>22</td> <td>38</td> <td>17</td> <td>30</td> <td>12</td> <td>9,4</td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>120</td> <td>91</td> <td>31</td> <td>61</td> <td>24</td> <td>47</td> <td>15</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	45	76	63	31	48	26	40	19	16	50	56	47	22	35	18	29	14	11	55	53	44	20	32	17	27	12	10	60	44	36	16	27	13	22	9	7,5	65	64	53	22	38	17	30	12	9,4	70	120	91	31	61	24	47	15	11
	1	2	3	4	5	6	7	8																																																									
45	76	63	31	48	26	40	19	16																																																									
50	56	47	22	35	18	29	14	11																																																									
55	53	44	20	32	17	27	12	10																																																									
60	44	36	16	27	13	22	9	7,5																																																									
65	64	53	22	38	17	30	12	9,4																																																									
70	120	91	31	61	24	47	15	11																																																									

MC : maladie coronaire -* dans cette étude, le risque CV a été mesuré à partir des FDR en présence. 8 groupes ont ainsi été définis : Gpe 1 : Hypercholestérolémie + âge, Gpe 2 : Tabac, Gpe 3 : HTA, Gpe 4 : Diabète, Gpe 5 : Tabac + HTA, Gpe 6 : Tabac + Diabète, Gpe 7 : HTA + diabète, Gpe 8 : Tabac, HTA et Diabète.

Synthèse partie 2 :
Comparaison des statines sur des critères d'efficacité, de tolérance et d'efficacité

Les recommandations françaises et internationales sont extrêmement floues sur l'utilisation des différentes statines selon les profils de patients.

L'analyse des prescriptions en France montre une domination de l'atorvastatine et de la rosuvastatine. Or, la recommandation AFSSAPS (2005) ne recommande cette dernière qu'en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres statines. A contrario, la pravastatine est une des molécules les moins prescrites en prévention primaire, alors qu'elle est dotée d'une ASMR I lors de la présence d'au moins un facteur de risque. Malgré de nombreuses limites, l'analyse des données de prescription tend à montrer que les avis de la Commission de la Transparence concernant la prévention cardiovasculaire ne sont pas correctement suivis en pratique.

Sur le critère d'efficacité, l'analyse des données cliniques publiées depuis 2005 et la méta-analyse réalisée dans le cadre de ce travail confirment l'intérêt des statines dans la prévention de la mortalité toutes causes et des événements cardio-vasculaires. Toutes molécules confondues, le traitement par statines permet de réduire la mortalité toutes causes de 10% et la survenue des événements CV de 15 à 23% selon le type d'événements (mortalité CV, événement CV, événement coronaire, AVC).

En termes comparatifs, les différentes statines ne se distinguent pas sur le critère de mortalité toutes causes. Les données disponibles ne permettent pas de comparer de manière rigoureuse l'ensemble des molécules sur le critère de la réduction de la survenue de chaque événement cardiovasculaire. Il existe une relation démontrée entre la baisse du LDL-c et la réduction des ECV. La réduction du LDL-c peut être acceptée comme un indicateur intermédiaire de la morbidité CV. Les études ayant comparé les statines sur la réduction du LDL-c ont révélé que l'efficacité biologique des molécules différait selon la molécule et la dose.

Sur le critère de tolérance, les données issues de la littérature et de l'Afssaps indiquent que les statines possèdent un bon profil de tolérance sans réelle possibilité de les distinguer. Toutefois, l'utilisation de fortes doses semble entraîner une augmentation des événements indésirables.

Sur le critère économique, toutes les études ont conclu que le traitement par statine était une stratégie efficiente en comparaison à l'absence de traitement médicamenteux chez les patients en prévention primaire à haut risque CV et les patients en prévention secondaire. Les quelques études analysant l'efficacité des statines selon le niveau de RCV ne permettent pas de justifier la prescription d'une statine en prévention primaire pour les patients à faible RCV.

(...)

En termes comparatifs, les statines ayant une efficacité biologique différente, la prise en compte de ce second critère dans la décision conduit à recommander, pour un patient en initiation de traitement, la statine la plus efficace en fonction de la baisse de LDL-c recherchée lorsqu'un traitement est jugé nécessaire par le prescripteur, en tenant compte du niveau de risque cardio-vasculaire initial du patient (base prix : mars 2010).

Devant une élévation du LDL-Cholestérol, certaines statines sont à envisager en priorité dans le processus de prescription. La décision de prescription tiendra ensuite compte des particularités individuelles du patient.

→ Pour les hypercholestérolémies faibles à modérées (moins de 40% de réduction de LDL-c), la simvastatine générique est à privilégier, avec un dosage adapté au profil du patient défini par son niveau de RCV et sa valeur initiale de LDL-c (10mg, 20mg, 40mg). Certaines alternatives peuvent être envisagées.

- En cas de baisse faible du niveau de LDL-c (<20%) et si un traitement médicamenteux est jugé nécessaire en complément des RHD, la pravastatine 10mg est le choix le plus efficace.
- En cas de baisse modérée du niveau de LDL-c (entre 30% et 40%), l'atorvastatine 10mg et la rosuvastatine 5 mg sont des alternatives de la simvastatine 40mg avec une efficacité biologique identique et un coût annuel relativement proche.

→ Pour les hypercholestérolémies modérées à sévères ($\geq 40\%$ de réduction de LDL-c), seules la rosuvastatine et l'atorvastatine permettent d'atteindre la valeur cible.

- Entre 40% et 50%, la rosuvastatine (10, 20 mg) est moins chère que l'atorvastatine (20mg, 40mg) pour une efficacité biologique comparable.
- Au-delà, l'atorvastatine 80mg est la seule molécule permettant de réduire le taux de LDL-c de plus de 50%.

La forme générique d'une molécule devrait être systématiquement prescrite quand elle existe.

Discussion et conclusion

1 Discussion

1.1 Analyse centrée sur les statines

En accord avec le groupe de travail, cette analyse a porté essentiellement sur les statines pour les raisons suivantes.

- L'épidémiologie des dyslipidémies : les données épidémiologiques récentes indiquent que l'hypercholestérolémie pure représente 75% des dyslipidémies rencontrées dans la population adulte âgée de 35 à 64 ans. Elle est donc la plus fréquente des dyslipidémies.
- L'efficacité des statines sur l'hypercholestérolémie : il est admis que les statines, par leur mécanisme d'action, sont les molécules les plus efficaces pour baisser le LDL-c.
- La qualité et l'objectif des données cliniques disponibles : les statines disposent d'études de haut niveau de preuve ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire.
- Le poids économique des statines : elles représentent 70% des montants remboursés dans la classe des hypolipémiants. En 2008, les dépenses de statines pour l'Assurance maladie-Régime général étaient de l'ordre du milliard d'euros.

L'analyse de la prise en charge globale des dyslipidémies confirme ce choix, dans la mesure où les données cliniques parues depuis les recommandations de l'AFSSAPS en 2005 sur les mesures hygiéno-diététiques et l'efficacité des autres médicaments hypolipémiants ne sont pas susceptibles de modifier les recommandations en vigueur.

1.2 Imperfection des données disponibles et limites de l'évaluation

1.2.1 Limites de la comparaison des statines entre elles

La recherche bibliographique et l'analyse des essais cliniques randomisés ont mis en évidence une grande hétérogénéité des données disponibles entre les différentes molécules.

Les molécules les plus anciennes (pravastatine et simvastatine) ont fait l'objet d'un grand nombre d'essais sur de larges populations de patients en prévention primaire et en prévention secondaire. Les études cliniques réalisées avec les molécules les plus récentes (atorvastatine, fluvastatine et rosuvastatine) se sont limitées à l'étude de sous-populations de patients (diabétiques, hypertendus avec FDR, post-angioplastie coronaire, patients avec CRPus élevée...) et se sont focalisées préférentiellement en prévention primaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Cela a deux conséquences importantes en termes d'analyse.

D'une part, les nombreuses études sur la morbi-mortalité disponibles pour la pravastatine et la simvastatine confèrent à leurs conclusions un plus haut niveau de preuve que celles observées avec les molécules les plus récentes, pour lesquelles le nombre d'études disponibles est moindre.

D'autre part, la comparaison des statines s'avère délicate en raison de la diversité des populations étudiées. Les méta-analyses apportent une solution méthodologique adaptée, dès lors que toutes les précautions nécessaires sont prises pour traiter de l'hétérogénéité des données. En revanche, un travail d'actualisation peut être nécessaire suite à la publication de nouveaux essais, en particulier si ceux-ci apportent une quantité d'information non négligeable. Lors de l'élaboration de ce rapport, la réalisation d'une nouvelle méta-analyse a été justifiée pour tenir compte de l'ensemble des données disponibles, et notamment des résultats de l'étude JUPITER (rosuvastatine).

1.2.2 Absence de données sur certaines catégories de patients ou certaines posologies

L'analyse a permis de mettre en évidence l'absence de données sur certaines catégories de patients, en particulier les patients de moins de 50 ans et de plus de 70 ans, ainsi que les patients à faible risque CV. La réalisation d'études spécifiques dans ces populations pourrait être envisagée.

Les essais ayant pour objectif la réduction d'un critère biologique (réduction du LDL-c) ont été réalisés avec toutes les posologies disponibles des statines. Ceci a permis une analyse médico-économique établissant un rapport entre l'effet-dose et le coût de traitement à partir de la méta-analyse de Law (74).

Dans les essais étudiant l'effet des statines sur la morbidité et/ou la mortalité, les posologies considérées ont été beaucoup plus restreintes : 40 mg pour la pravastatine et la simvastatine ; 80 mg pour la fluvastatine, 10 mg pour l'atorvastatine et 20 mg pour la rosuvastatine. Il n'a donc pas été possible de réaliser une analyse médico-économique comparant l'efficacité des statines en termes de morbi-mortalité, selon l'ensemble des posologies disponibles.

1.3 Choix des indicateurs d'efficacité et impact sur les conclusions de l'évaluation

1.3.1 Discussion des indicateurs d'efficacité

La mortalité toutes causes a été retenue comme indicateur principal du critère d'efficacité dans la méta-analyse. La réduction de la mortalité, qu'elle qu'en soit sa cause, constitue un objectif thérapeutique prioritaire en matière de décision médicale individuelle et de santé publique. Il s'agit d'un indicateur intégratif qui tient compte à la fois des effets bénéfiques et des effets négatifs graves du traitement. Si cet indicateur présente un certain nombre d'avantages, il peut être aussi critiquable. Il a le désavantage d'être peu spécifique et donc d'éroder l'impact d'une thérapeutique sur les populations à fort taux de mortalité.

La survenue d'événements cardiovasculaires et la réduction du niveau de LDL-c sont deux indicateurs qui sont plus spécifiques de la pathologie cardio-vasculaire, mais leurs limites (modalités de recueil, variabilité, validité...) ne permettent pas de les utiliser comme indicateurs principaux de l'évaluation.

Les événements cardio-vasculaires représentent, d'un point de vue médical et économique, des indicateurs d'efficacité majeurs, car le poids économique de la prise en charge de ces événements en phase aiguë et leur gestion à long terme est lourde (nomment la prise en charge et le coût du handicap). Mais, dans le cas particulier des statines, les données de morbidité disponibles dans les essais présentent des limites : les ECV ne sont documentés que dans la moitié des essais, représentant cependant près de 80% des patients inclus ; la qualité méthodologique de leur recueil est inégale d'un essai à l'autre ; la publication des résultats sous forme d'un indicateur combiné limite l'interprétation par type d'événement cardio-vasculaire.

La réduction du niveau de LDL-c répond à trois préoccupations importantes. Premièrement, cette variable est largement documentée dans les essais et les données nécessaires à l'évaluation sont donc disponibles pour toutes les molécules, même si les populations ne sont pas superposables. Deuxièmement, la mesure du taux de LDL-c est un outil pragmatique, intégré dans les recommandations internationales et utilisé par les prescripteurs dans leur pratique quotidienne. Troisièmement, il peut être accepté comme indicateur intermédiaire fiable des ECV puisque la corrélation entre la réduction de LDL-c et celle des ECV est démontrée (2,3).

1.3.2 Impact sur les conclusions de l'évaluation

L'analyse de l'indicateur principal d'efficacité indique que les différentes statines ne se distinguent pas en termes d'effet sur la mortalité toutes causes. L'adjonction d'un second indicateur d'efficacité, permettant de prendre en compte la dimension de la morbidité, conduit à hiérarchiser les différentes statines entre elles.

Compte tenu de l'efficacité biologique moyenne des différentes statines en termes de baisse attendue de LDL-c (74) et des prix français de ces molécules en mars 2010, la simvastatine générique est à privilégier pour les hypercholestérolémies faibles à modérées, avec un dosage adapté à la valeur cible recherchée (Figure 7). A niveau d'efficacité biologique comparable, la simvastatine générique est moins chère que la pravastatine générique, sauf lorsque la baisse de LDL-c souhaitée est très faible (inférieure à 20%), auquel cas la pravastatine 10mg est le choix le plus efficient si un traitement médicamenteux est jugé nécessaire en plus des RHD.

En cas d'hypercholestérolémie modérée à sévère, la rosuvastatine et l'atorvastatine peuvent être justifiées au regard de leur efficacité biologique et de leur prix, tout en rappelant les indications de ces deux statines.

Elles disposent d'une indication validée par l'AMM dans le traitement de « l'hypercholestérolémie », mais :

- l'atorvastatine ne possède pas, à ce jour, d'indication validée par l'AMM en prévention secondaire. En revanche elle possède deux indications en « prévention primaire chez les patients avec ou sans hyperlipidémie associée » chez les diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque associé d'une part, et chez les hypertendus traités avec 3 facteurs de risque d'autres part ;
- la rosuvastatine ne possède pas, à ce jour, d'indication validée par l'AMM en prévention secondaire. En revanche elle possède une indication en prévention primaire « chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire » depuis le 21 juin 2010⁴⁵.

Pour une baisse souhaitée du niveau de LDL-c comprise entre 30% et 40% et comparativement à la simvastatine générique 40mg :

- l'atorvastatine 10 mg présente un niveau d'efficacité biologique identique pour un coût annuel relativement proche ;
- la rosuvastatine 5 mg a une efficacité biologique et un coût comparables.

Pour une baisse souhaitée du niveau de LDL-c de plus de 40%, seules la rosuvastatine et l'atorvastatine permettent d'atteindre la valeur cible :

- entre 40% et 50%, la rosuvastatine (10, 20⁴⁶ mg) est moins chère que l'atorvastatine (20mg, 40mg) pour une efficacité biologique comparable ;
- au-delà, l'atorvastatine 80mg est la seule molécule permettant de réduire le taux de LDL-c de plus de 50%.

Les analyses de l'indicateur principal et de l'indicateur secondaire d'efficacité ne sont pas contradictoires mais complémentaires, afin d'identifier la solution la plus raisonnable en respectant des considérations d'efficacité, de sécurité et d'efficacité. La différence majeure observée entre ces deux indicateurs est que l'utilisation d'un indicateur biologique d'efficacité n'est pas favorable à la pravastatine. Ce résultat s'explique par le fait que cette molécule présente une efficacité biologique (réduction du LDL-c) parmi les plus faibles, ce qui implique que la pravastatine atteint une efficacité biologique comparable aux autres statines à des doses plus importantes (74). Par ailleurs, à efficacité biologique identique, le prix de la pravastatine générique à forte dose est actuellement supérieur au prix d'une molécule plus récente prescrite à plus faible dose.

⁴⁵ Cette extension d'indication est actuellement en cours d'évaluation par la commission de la Transparence

⁴⁶ La rosuvastatine 20mg est le seul dosage étudié dans l'étude JUPITER. Le critère d'inclusion (CRP_{us}), utilisé comme marqueur du risque cardiovasculaire des patients dans cette étude, reste à l'heure actuelle controversé.

La hiérarchie des prix constatés n'est donc pas proportionnelle à la progression de l'efficacité des différentes statines en termes d'efficacité biologique.

1.4 Changement de perspective nécessaire : traiter selon le niveau de risque CV

La méta-analyse réalisée par la HAS et l'exploration du modèle d'effet indiquent que le bénéfice absolu du traitement par statines est déterminé par le niveau de risque de décès cardiovasculaire initial du patient, qui ne se limite pas à sa situation pathologique initiale.

Il est apparu au cours de ce travail que la problématique fondamentale concerne les populations à traiter en fonction de leur risque cardiovasculaire plutôt qu'en fonction de leur niveau de LDL-c. En particulier, le groupe de travail a insisté sur l'importance clinique de définir un seuil de traitement en France fondé sur le risque CV. La mesure de l'efficacité du traitement médicamenteux serait à évaluer selon ce niveau de risque. L'indisponibilité, au moment de ce travail, des données nécessaires n'a pas permis de réaliser ce travail, qui peut se décliner en quatre axes.

1.4.1 Adopter une échelle standard d'évaluation du risque cardiovasculaire

L'identification d'une échelle standard d'évaluation du risque cardiovasculaire est indispensable pour engager un travail axé sur la prévention du risque cardiovasculaire (100).

Plusieurs échelles sont disponibles, permettant de calculer un niveau de risque cardiovasculaire à partir d'items, tels que : âge, sexe, statut tabagique, pression artérielle, cholestérol total, HDL-cholestérol, présence d'un diabète ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

Parmi l'ensemble des modèles publiés, deux équations semblent rassembler un consensus professionnel : l'Echelle de Framingham, évaluant le risque de morbidité CV, et l'Echelle de SCORE, évaluant le risque de mortalité CV (Annexe 2). L'échelle de Framingham, développée initialement sur des populations américaines, doit être adaptée pour être utilisée dans la population française, qui se caractérise par un faible risque cardio-vasculaire.

L'analyse critique de ces échelles permettra d'en évaluer la fiabilité et la validité, et de choisir si une échelle peut être adoptée comme standard, en l'état actuel des connaissances.

1.4.2 Définir le niveau de risque à partir duquel un traitement par statines serait justifié

La véritable problématique n'est pas tant le choix de la molécule (même si cette question est importante) que le niveau de risque cardiovasculaire à partir duquel il est justifié d'un point de vue médical et économique d'instaurer un traitement. Le choix de cette valeur seuil dépend à la fois des bénéfices attendus pour le patient en termes de morbi-mortalité et des coûts induits/évités par le traitement.

Sur le premier point, le modèle d'effet a permis de démontrer que le bénéfice que l'on peut attendre des statines en termes de réduction absolue de la mortalité cardiovasculaire dépend du risque avant traitement de chaque individu. Un travail de modélisation est aujourd'hui nécessaire sur une cohorte représentative de la population française, ce qui implique que les facteurs de risque et l'incidence des décès cardio-vasculaires soient bien documentés.

Sur le second point, même si les études disponibles ont été réalisées dans des contextes de soins différents, des éléments convergents peuvent être identifiés.

- Plus le risque CV des patients est élevé, plus le coût-efficacité du traitement est faible.
- L'âge apparaît comme une variable-clé, déterminant l'efficacité de la mise sous traitement. Dans la majorité des cas, les ratios coût-efficacité sont plus élevés chez les populations plus âgées. Ceci s'explique notamment par le fait que le nombre d'années de vie gagnées est plus important chez les patients jeunes, et qu'en raison du jeune âge, le bénéfice du traitement médicamenteux perdure sur un plus grand nombre d'années que chez le sujet âgé.
- Les ratios coût-efficacité étaient généralement plus élevés chez les hommes que chez les femmes, quel que soit l'âge.

Les conclusions des études médico-économiques sur le RCV sont en faveur d'un traitement médicamenteux par statines chez des patients en prévention secondaire et en prévention primaire à haut risque CV. En revanche, le traitement médicamenteux n'était jamais pertinent d'un point de vue économique lorsqu'on considérait les patients à faible risque CV.

Ces conclusions ont été suivies par le NICE dans ses récentes recommandations sur la place des statines dans la prévention cardiovasculaire (17). Le NICE recommande que le traitement par statines soit systématiquement instauré chez les patients ayant une maladie CV avérée (prévention secondaire). En revanche, le traitement par statine n'est instauré en prévention primaire, que chez les patients dont le risque de présenter un événement CV est supérieur à 20% sur 10 ans⁴⁷. Selon le centre belge d'expertise des soins de santé (KCE), l'instauration d'un traitement par statine pour réduire le LDL-c en prévention primaire n'est justifiée, que chez les hommes de plus de 60 ans, présentant un risque de Framingham supérieur à 20% (Score d'environ 5%) et à la condition expresse que le prix des statines soit inférieur à 90€ par an (20).

1.4.3 Considérer la prévention cardiovasculaire globale

Dès lors qu'un changement de perspective est proposé, une réflexion sur la place des hypolipémiants dans la prévention CV globale serait plus pertinente qu'une évaluation par facteur de risque (dans le cas présent, l'hypercholestérolémie). Cela implique une réévaluation de la prise en charge des autres FDR et le positionnement des hypolipémiants par rapport à d'autres stratégies comme l'arrêt du tabac et les autres traitements médicamenteux tels que les antiagrégants plaquettaires, les antihypertenseurs, etc. Une telle évaluation soulèverait des difficultés liées à la mesure d'un risque CV global, mais aurait sans nul doute un intérêt en termes de santé publique et de hiérarchisation des stratégies de prévention et de prise en charge.

1.4.4 Estimer l'impact budgétaire des stratégies proposées

Dès lors qu'une population cible à traiter peut être définie en fonction de son niveau de risque cardiovasculaire, un chiffrage de l'impact budgétaire pour l'assurance maladie de ce changement de paradigme pourra alors être réalisé, à condition que la répartition de la population en initiation de traitement par niveau de RCV soit connue.

2 Conclusions

A l'issue de cette évaluation, les conclusions de la HAS, en accord avec le groupe de travail, sont les suivantes.

- ➔ Le traitement par statines est efficace quel que soit le profil du patient. Son rapport coût-efficacité est jugé favorable en prévention secondaire, et en prévention primaire pour les patients à haut risque CV.

⁴⁷ Le NICE ne définit pas d'échelle standard. Il précise juste que le niveau de risque cardiovasculaire devrait être estimé en utilisant une échelle appropriée, ou par un examen clinique lorsqu'il n'existe pas d'échelle adaptée (personnes âgées, diabétiques, groupes ethniques à haut risque cardiovasculaire).

Toutes statines confondues, le traitement par statines diminue le risque de mortalité toutes causes de 10% et le risque d'événements cardiovasculaires de 15% à 23%, selon l'événement étudié. Sur le plan médico-économique, les études internationales sont convergentes sur l'efficacité des statines en prévention primaire des patients à haut risque CV et en prévention secondaire, quel que soit le contexte de soins étudié. Les quelques études analysant l'efficacité des statines selon le niveau de RCV ne permettent pas de justifier la prescription d'une statine en prévention primaire pour les patients à faible RCV.

- ➔ Les différentes statines n'ont pas d'effet significativement différent en termes de mortalité toutes causes. Les données disponibles ne permettent pas de comparer de manière rigoureuse l'ensemble des molécules sur le critère de la réduction de la survenue de chaque événement cardiovasculaire. Il existe une relation démontrée entre la baisse du LDL-c et la réduction des ECV. La réduction du LDL-c peut être acceptée comme un indicateur intermédiaire de la morbidité CV. Les statines ayant une efficacité biologique différente, la prise en compte de ce second critère dans la décision conduit à recommander, pour un patient en initiation de traitement, la statine la plus efficace en fonction de la baisse de LDL-c recherchée lorsqu'un traitement est jugé nécessaire par le prescripteur.

Il n'est pas possible de distinguer les différentes statines en termes d'effet sur la mortalité toutes causes, même si deux molécules se particularisent par un haut niveau de preuve (la pravastatine, la simvastatine).

Les effets secondaires sont de nature et de fréquence identiques entre les statines commercialisées en France. Pour une molécule donnée, leurs fréquences sont dose-dépendantes.

L'impact économique des différentes statines ne peut être jugé équivalent : d'une part, les statines sont caractérisées par une grande variabilité de prix ; et d'autre part les données disponibles, imparfaites et partielles, ne permettent pas de confirmer un effet classe sur le critère de la réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires. Or, le poids économique que représente la prise en charge des ECV justifie que le critère de morbidité soit introduit secondairement dans le raisonnement. La qualité des données ne permettant pas de mener une analyse sur un indicateur de survenue d'événements CV, l'indicateur biologique de la réduction du LDL-c a été accepté comme permettant d'appréhender l'efficacité des statines en morbidité CV, dès lors qu'une corrélation a été démontrée entre la réduction du risque de survenue des événements CV et la baisse du LDL-c (2,3).

En conséquence, pour un patient qui débute un traitement, la statine la plus efficace en fonction de la baisse de LDL-c recherchée, devrait être privilégiée, sous réserve des caractéristiques individuelles du patient (contre-indications, interactions médicamenteuses, pathologies associées spécifiques...) et qu'un traitement médicamenteux soit nécessaire. Le tableau ci-dessous présente les molécules identifiées comme efficaces compte tenu des prix français en mars 2010. Les molécules/dosages sont définies comme efficaces si elles sont non dominées, c'est-à-dire qu'il n'existe pas une autre molécule/dosage apportant le même bénéfice pour un coût inférieur. Ces données sont susceptibles d'être modifiées en fonction de l'évolution des prix et de la mise à disposition de nouvelles molécules et de nouveaux génériques.

Tableau 18. Molécules efficaces en première intention selon la réduction attendue de LDL-c (prix mars 2010)

Molécule(s) présentant le meilleur rapport coût-efficacité	Baisse moyenne de LDL-c [IC 95%]	Coût annuel Boite 28cp mars 2010	Coût annuel Boite 84cp mars 2010
Pravastatine 10 mg Gé	20% [17%-22%]	85€	NC
Simvastatine 10 mg Gé	27% [25%-29%]	93€	NC
Simvastatine 20 mg Gé	32% [30%-34%]	178€	149€
Simvastatine 40 mg Gé	37% [35%-40%]	226 €	177€
Atorvastatine 10 mg	37% [34%-41%]	245 €	214€
Rosuvastatine 5 mg	38% [36%-40%]	233 €	204€
Rosuvastatine 10 mg	43% [41%-45%]	339€	290€
Rosuvastatine 20 mg	48% [46%-51%]	551€	446€
Atorvastatine 80 mg	55% [48%-62%]	562€	490€

Sources : Assurance maladie, mars 2010 et Law 2003 (74).

- ➔ La prescription de formes génériques doit être privilégiée, lorsqu'elle existe.
- ➔ La stratégie thérapeutique doit être définie dans une perspective de prévention cardiovasculaire en morbi-mortalité.

La recherche bibliographique des données cliniques publiées depuis 2005, qui a permis d'identifier de nouvelles données cliniques en termes de morbi-mortalité, et les travaux sur la mortalité toutes causes présentés dans ce rapport confirment que le bénéfice du traitement par statines dépend du niveau de risque de mortalité CV du patient, qui ne se résume pas à sa situation pathologique initiale.

En France, un travail visant à estimer le niveau de risque cardio-vasculaire à partir duquel un traitement par statine serait justifié doit être réalisé.

- ➔ La hiérarchie des prix constatés n'est pas strictement proportionnelle à la progression de l'efficacité des différentes statines.

Les différences de prix constatées résultent pour partie du système administré français et de la prise en compte de critères fixés règlementairement. La hiérarchie des prix n'est donc pas nécessairement le reflet d'une hiérarchie fondée exclusivement sur un critère d'efficacité.

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint Denis La Plaine: AFSSAPS; 2005.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
3. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, *et al.* Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
4. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica; 1998.
5. Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Cottel D, Haas B, *et al.* Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102(4):239-301.
6. Amouyel P, Institut Pasteur de Lille, Université Louis Pasteur de Strasbourg, Inserm de Toulouse. Maladies cardiovasculaires : présentation des tous premiers résultats de l'étude Mona Lisa. Dossier de presse. Lille: Institut Pasteur; 2008.
7. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Mieux utiliser les traitements anti-cholestérol : L'Assurance Maladie renforce son action pour favoriser le respect des recommandations sanitaires 2008.
8. Sécurité Sociale. Projet de loi de financement de la sécurité sociale PLFSS. Annexe 7 : ONDAM et dépenses nationale de santé 2007. <<http://www.securite-sociale.fr/chiffres/lfss/lfss2007/ann7.pdf>> .
9. Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie d'Ile-de-France. La consommation des statines en Ile de France. Analyse comparative 2000-2003. Rapport de synthèse. Paris: URCAM Ile-de-France; 2004.
10. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Argumentaire. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.
11. American College of Cardiology, American Heart Association, Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, *et al.* ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1239-312.
12. Haute Autorité de Santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Argumentaire. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.
13. Haute Autorité de Santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Recommandations. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.
14. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Argumentaire. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.

15. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.
16. Haute Autorité de Santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology appraisal 94. London: NHS; 2006.
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007.
19. European Society of Cardiology, Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.
20. De Laet C, Neyt M, Van Brabandt H, Ramaekers D. Rapid Assessment: Prévention cardiovasculaire primaire dans la pratique du médecin généraliste en Belgique. KCE reports 52 B. Bruxelles: KCE; 2007.
21. Société Européenne d'Hypertension, Société Européenne de Cardiologie. Recommandations 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. Paris: SFHTA; 2007.
22. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Evaluation of the effects of statins (with particular consideration of atorvastatin). Cologne: IQWiG; 2006.
23. European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of stable angina. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007.
26. American Heart Association, American Stroke Association, Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, *et al.* Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006;113(24):e873-e923.
27. European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
28. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007.
29. European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.

30. European Society of Cardiology, Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
31. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force, Anderson A, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007;116(7):e148-e304.
32. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, *et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006;37(2):577-617.
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.
34. Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine JL, *et al.* Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation* 2005;112(20):3184-209.
35. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management in adults in primary care: pharmacological update. London: Royal College of Physicians; 2006.
36. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Evaluation des pratiques : enquête nationale inter-régimes Pratiques d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. Paris: CNAMTS; 2003.
37. Laforest L, Souchet T, Desamericq G, Ritleng C, Kieffer A, Van Ganse E. Évolution des niveaux moyens de LDL-cholestérol et des traitements hypolipémiants chez des patients dyslipidémiques suivis en médecine générale entre 2002 et 2006 : les études REALITY. *Rev Epidemiol Santé Pub* 2007;55(1S):S6-7.
38. Ferrières J, Gousse ET, Fabry C, Hermans MP, French C, I. Assessment of lipid-lowering treatment in France: the CEPHEUS study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101(9):557-63.
39. Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J, Wagner A, Amouyel P, Arveiler D, *et al.* Les patients à haut risque cardiovasculaire sont insuffisamment dépistés et traités : l'étude MONA-LISA. 19e Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie, Paris, 14-17 janvier 2009. *Archives of Cardiovascular Diseases* 102:A86.
40. Weingärtner O, Böhm M, Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2009;30(4):404-9.
41. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.
42. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, *et al.* Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114(14):1455-61.

43. Goldstein LB, Amarenco P, Lamonte M, Gilbert S, Messig M, Callahan A, *et al.* Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke* 2008;39(9):2444-8.
44. Nakamura H, MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular diseases among hypercholesterolemic Japanese with a low dose of pravastatin. *Atherosclerosis* 2007;8(2):13-7.
45. Sato H, Kinjo K, Ito H, Hirayama A, Nanto S, Fukunami M, *et al.* Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. *Circulation* 2008;72(1):17-22.
46. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, *et al.* Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-61.
47. Gissi-Hf Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.
48. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Rossebo 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.
55. Haute Autorité de Santé. EZETROL. Avis de la commission de la transparence 27 mai 2009. Saint Denis La Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ezetrol_-_ct-6429.pdf
56. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
57. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, *et al.* High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(19):2437-45.
58. Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.

59. 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.
60. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, *et al.* A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11(14):1-184.
61. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III44-III49.
62. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8(5):453-63.
63. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(2):187-95.
64. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):438-45.
65. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):640-51.
66. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M. Hypolipémiants et prévention des accidents vasculaires cérébraux. Méta-analyse. *Thérapie* 2003;58(1):37-48.
67. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371(9607):117-25.
68. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178(5):576-84.
69. Lièvre M, Cucherat M. Les statines : données factuelles 2005. *Médecine* 2006;1:10-5.
70. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(22):1769-81.
71. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, *et al.* Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170(12):1024-31.
72. Zhou Z, Rahme E, Pilote L. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *Am Heart J* 2006;151(2):273-81.
73. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92(2):152-60.
74. Law M, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7404):1423.
75. McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(2):132-43.
76. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;28(1):26-35.

77. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4808-17.
78. Gumbs PD, Verschuren MW, Mantel-Teeuwisse AK, de Wit AG, de BA, Klungel OH. Economic evaluations of cholesterol-lowering drugs: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 2007;25(3):187-99.
79. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Atorvastatin: a pharmacoeconomic review of its use in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Pharmacoeconomics* 2007;25(12):1031-53.
80. Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol* 2009;64(1):1-10.
81. Lindgren P, Jonsson B. From 4S to IDEAL: the health economics of the statin trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(2):138-43.
82. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, *et al.* Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(1):29-36.
83. Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson SJ, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics* 2008;26(4):329-39.
84. Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Charlton-Menys V, *et al.* Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: Results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2007;50(4):733-40.
85. Lafuma A, Colin X, Solesse A. Cost-effectiveness of atorvastatin in the prevention of cardiovascular events in diabetic patients: a French adaptation of CARDS. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101(5):327-32.
86. Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, Hayward RA, Vijan S. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. *Circulation* 2007;115(18):2398-409.
87. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J* 2007;28(12):1448-53.
88. Taylor DC, Pandya A, Thompson D, Chu P, Graff J, Shepherd J, *et al.* Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the treating to new targets study. *Eur J Health Econ* 2008;10(3):255-65.
89. Hirsch M, O'Donnell JC, Jones P. Rosuvastatin is cost-effective in treating patients to low-density lipoprotein-cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin: analysis of the STELLAR trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(1):18-28.
90. Miller PS, Smith DG, Jones P. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin (a US analysis of the STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2005;95(11):1314-9.
91. Chong PH, Varner D. Cost-efficacy analysis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors based on results of the STELLAR trial: Clinical implications for therapeutic selection. *Pharmacotherapy* 2005;25(2):270-8.

92. Costa-Scharplatz M, Ramanathan K, Frial T, Beamer B, Gandhi S. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. *Clin Ther* 2008;30(7):1345-57.
93. Tran YB, Frial T, Tran YB, Miller PS. Statin's cost-effectiveness: A Canadian analysis of commonly prescribed generic and brand name statins. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14(2):e205-e214.
94. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008;62(1):76-87.
95. Halimi J-M, Hadjadj S, Aboyans V, Allaert F-A, Artigou J-Y, Beaufils M, *et al.* Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine : recommandations pour la pratique clinique. *Nephrol & Thérapeutique* 2007;3(6):384-91.
96. Société française de cardiologie, Artigou J-Y, Monsuez JJ. *Cardiologie et maladies vasculaires*. Paris: Masson; 2007.
97. Franco OH, Peeters A, Looman C.W.N., Bonneux L. Cost effectiveness of statins in coronary heart disease. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(11):927-33.
98. Johannesson M. At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *Eur Heart J* 2001;22(11):919-25.
99. Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Fukui T, Matsui K, Fukui T. Cost-effectiveness of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease in Japan. *Int J Cardiol* 2005;104(2):213-23.
100. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. *Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global*. Saint Denis La Plaine: ANAES; 2004.

Participants

L'équipe

Rédacteurs

Mme Emmanuelle Cohn-Zanchetta, Chef de projet HAS, Saint-Denis

Mme Stéphanie Leclerc, Chef de projet HAS, Saint-Denis

Mme Fabienne Midy, Chef de projet HAS, Saint-Denis

Mme Nathalie Préaubert-Hayes, Chef de projet HAS, Saint-Denis

Dr Annie Rudnichi, Chef de projet HAS, Saint-Denis

La méta-analyse a été réalisée par le Pr Jean-Pierre Boissel, PU-PH Lyon

Nous remercions le Dr Philippe Tarabbia, cardiologue (Bayonne), pour sa contribution à ce travail.

Documentation

Mme Sophie Despeyroux, Documentaliste HAS, Saint-Denis

Mlle Yasmine Lombry, Assistante Documentaliste HAS, Saint-Denis

Secrétariat

Mme Sabrina Missour, assistante du Service Evaluation Economique et Santé Publique (SEESP)
HAS, Saint-Denis

Sociétés savantes et associations professionnelles

- Alfediam
- Collège des économistes de la santé
- Collège national des cardiologues français
- Collège national des généralistes enseignants
- Conseil national professionnel de cardiologie
- Fédération nationale des associations régionales d'endocrinologie-diabétologie-métabolisme
- Nouvelle société française d'athérosclérose
- Société française d'angéiologie
- Société française de cardiologie
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale
- Société française d'endocrinologie
- Société française de médecine vasculaire
- Société française de nutrition
- Société française de neurovasculaire
- Société française de pharmacologie
- Société française de santé publique

Groupe de travail

Pr Pierre Amarenco, Neurovasculaire, Paris
Dr Anne-Marie Baque-Gensac, Médecine générale, Amélie les Bains
Mme Julia Bonastre, Economie de la santé, Villejuif
Dr Vanina Bongard, Santé publique, Toulouse
Dr Eric Bruckert, Endocrinologie / lipidologie, Paris
Pr Gilles Chatellier, Santé publique, Paris
Dr Michel Farnier, Endocrinologie / lipidologie, Dijon
Dr Antoine Lafuma, Economie de la santé, Bourg-la-Reine
M. Jean-Pierre Marissal, Economie de la santé, Lille
Dr Jean-Louis Megnien, Thérapeutique, Paris
Dr Atul Pathak, Pharmacologie/ cardiologie, Toulouse
Dr Jean-Pierre Pignon, Médecine et Biostatistique, Villejuif
Dr Claude Rosenzweig[†], Médecine générale, Gévézé
Dr Pierre Sabouret, Cardiologie, Paris
Pr Jean-François Thébaut, Cardiologie, Sarcelles

Le Dr Farnier n'a pas souhaité valider la démarche suivie dans l'évaluation, qui consiste à hiérarchiser les différentes statines en fonction de leur efficacité selon un pourcentage de baisse du LDL-c visé.

Groupe de lecture

Dr Allenet Benoit, Pharmaco-économie, Grenoble
Dr Armangau-Turck Marie-Françoise, Médecine Générale, Rouen
Dr Beaujard Jérôme Médecine générale, La fare les oliviers
M Bernard Stève, Economie, Lyon
Dr Bismuth Serge, Médecine générale, Toulouse
Pr Blacher Jacques, Cardiologie, Paris
Pr Bonnet Fabrice, Endocrinologie / Lipidologie, Rennes
Dr Bouhana Serge, Médecine générale, Aigueblanche
Pr Chamontin Bernard, Pharmacologie, Toulouse
Dr Dallongeville Jean, Santé publique, Lille
Pr Ferrieres Jean, Epidémiologie / cardiologie, Toulouse
Pr Fredenrich Alexandre, Diabétologie / endocrinologie, Nice
Dr Grall Jean-Christian, Médecine générale, Battenheim
Dr Journet Laurent, Médecine générale, Saint-Vérand
Dr Julien Jacques, Pharmacologie, Paris
Pr Krempf Michel, Endocrinologie, Nantes
Dr Lequeux Yves, Médecine générale, Saint Père en Retz
M Levy Pierre, Économie, Paris
Pr Montastruc Jean-Louis, Pharmacologie, Toulouse
Pr Moulin Philippe, Cardiologie / endocrinologie, Bron
Pr Neau Jean-Philippe, Neurologie, Poitiers
Dr Nony Patrice, Cardiologie, Lyon
Pr Paillard François, Cardiologie, Rennes
Pr Safar Michel, Médecine interne, Paris
Dr Santana Pascale, Médecine générale, Paris
Pr Schlienger Jean-Louis, Endocrinologie, Strasbourg
Pr Schmidt Jeannot, Médecine interne, Thérapeutique, Clermont-Ferrand
Dr Spieler Jean-François, Economie, Paris
Pr Thomas Daniel, Cardiologie, Paris
Pr Touze Emmanuel, Neurologie vasculaire, Paris
Dr Vedrenne Christian, Médecine générale, Maury
Pr Woimant France, Neurologie, Paris
Dr Wong Olivier, Médecine Générale, Paris

Efficacité et efficacité des hypolipémiants
Une analyse centrée sur les statines

Nom	Prénom	Spécialité	Affiliation	Intérêt majeur	Autre intérêt
Chargé de projet HAS					
BOISSEL	Jean-Pierre	Chargé de projet	HAS	Aucun	Aucun
Membres du Groupe de travail					
AMARENCO	Pierre	Médecine neurovasculaire	Paris	Investigateur coordonnateur d'une étude sur l'atorvastatine (Pfizer) entre 1997 et 2006	Aucun
BAQUE-GENSAC	Anne-Marie	Médecine générale	Amélie les Bains	Aucun	Aucun
BONASTRE	Julia	Economie de la santé	Paris	Aucun	Aucun
BONGARD	Vanina	Santé publique	Toulouse	Aucun	Participation en qualité d'intervenant à des congrès
BRUCKER	Eric	Endocrinologie / lipidologie	Paris	Activité de conseil auprès de tous les laboratoires commercialisant un hypolipémiant Investigateur principal dans de nombreux essais pour tous les laboratoires commercialisant un hypolipémiant. Rapport d'expertise ou rédaction d'articles à la demande de tous les laboratoires commercialisant un hypolipémiant.	Participation en qualité d'intervenant à des congrès

Efficacité et efficacité des hypolipémiants
Une analyse centrée sur les statines

CHATELLIER	Gilles	Santé publique	Paris	Aucun	Participation en qualité d'intervenant à des congrès
FARNIER	Michel	Endocrinologie / lipidologie	Dijon	Activité régulière de consultant jusqu'en 2008 (Atorvastatine Pfizer ; Rosuvastatine AstraZeneca ; Ezetimibe MSD) Investigateur principal dans des essais (Simvastatine+Fénofibrate, SOLVAY ; Pravastatine+Fénofibrate, MSD)	Participation en qualité d'intervenant à des congrès
LAFUMA	Antoine	Economie de la santé	Bourg-la-Reine	Aucun	Aucun
MARISSAL	Jean-Pierre	Economie de la santé	Lille	Aucun	Aucun
MEGNIEN	Jean-Louis	Pharmacologie/épidémiologie	Paris	Aucun	Aucun
PATHAK	Atul	Pharmacologie/ cardiologie	Toulouse	Aucun	Aucun
PIGNON	Jean-Pierre	Biostatistique et épidémiologie	Villejuif	Aucun	Aucun
ROSENZWEIG	Claude	Médecine générale	Gévézé	Décédé	
SABOURET	Pierre	Cardiologie	Paris	Aucun	Aucun
THEBAUT	Jean-François	Cardiologie	Sarcelles	Aucun	Aucun