



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 22 mai 2014

## L'usage rationnel des hypolipidémiants



**Rapport du jury**

Texte complet (version longue)

## **Promoteur**

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président:* M. VERMEYLEN

*Vice-président:* P. CHEVALIER

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, J. DEPOORTER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

## **Comité d'organisation:**

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : G. DE BACKER, F. HELLER

Représentant du groupe bibliographique : C. DE MONIE, G. GOESAERT

Membres CEM : P. CHEVALIER, F. NIESTEN

## **Groupe bibliographique:**

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : L. CHRISTIAENS, C. DE MONIE, I. DE RUYCK, G. VANDERMEIREN, C. VEYS)

## **Experts (orateurs)**

JL BALLIGAND, G. DE BACKER, V. FOULON, M. LANGLOIS, E. MULS, E. RIETZSCHEL, A. SCHEEN

## **Préparation pratique**

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

22 mai 2014

## L'usage rationnel des hypolipidémiants

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité**  
**Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be) : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - Réunions de consensus :

<http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/medicaments/Pages/default.aspx> ).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)).

## **Composition du jury**

### *Représentants des médecins*

Paul De Cort (médecin généraliste)  
Manuel De Schuiteneer (médecin généraliste)  
An De Sutter (médecin généraliste)  
Wim Janssens (spécialiste)  
Jean-Paul Meurant (médecin généraliste)  
Raf Van Hoeyweghen (spécialiste) Président  
Michel Vanhaeverbeek (spécialiste) Vice-Président

### *Représentants des organismes assureurs*

Heidi Goethals  
Anne Vergison

### *Représentants des pharmaciens*

Daniel Duh  
Charlotte Verrue

### *Représentants des paramédicaux*

Tinne Dilles  
Eugénie Joly

### *Représentant du public*

Maurice Vanbellinghen

### *Secrétariat durant les réunions du jury*

Herman Beyers (INAMI)

# Liste des abréviations utilisées

AIT	Accident ischémique transitoire
ApoA1	Apolipoprotéine A1
ApoB	Apolipoprotéine B
ASCVD	Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (atherosclerotic cardiovascular disease)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AVC	Accident cérébrovasculaire
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CAD	Maladies coronariennes (coronary artery disease)
CBIP	Centre belge d'information pharmaceutique
CCM	Carcinome à cellules de Merkel
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Comité des Médicaments à Usage humain
CK	Créatine kinase
cm	Centimètre
CRMLN	Cholesterol Reference Method Laboratory Network
CT	Cholestérol total
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
DFG	Débit de filtration glomérulaire (Glomerular filtration rate - GFR)
dL	Décilitre
ECR	Essais Contrôlés Randomisés (=RCT)
eDFG	Débit de filtration glomérulaire estimé (Estimated glomerular filtration rate - eGFR)
EVM	Événement vasculaire majeur
FDA	Food and Drug Administration (USA)
g	Gramme
GWAS	Genome-wide association study
HDL	High density lipoproteins (lipoprotéines de densité haute)
HFC	Hyperlipidémie familiale combinée
HR	Hazard ratio
hs-CRP	Protéine C-réactive hautement sensible (high sensitive C-reactive protein)
IC	Intervalle de confiance
ICP	Intervention coronarienne percutanée
IDL	Intermediate density lipoproteins (lipoprotéines de densité intermédiaire)
IM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRR	Rapport de taux d'incidence (Incidence rate ratio)
L	Litre
LDL	Low density lipoproteins (lipoprotéines de basse densité)
LDH	Lactate déshydrogénase
Lp(a)	Lipoprotéine(a)
MCV	Maladie cardiovasculaire
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmol	Millimole
μmol	Micromole
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
NNH	Number Needed to Harm (Nombre Nécessaire pour Nuire)

NNN	Nombre Nécessaire pour Nuire (Number Needed to Harm)
NNT	Number Needed to Treat (=Nombre de Sujets à Traiter)
NST	Nombre de Sujets à Traiter (Number Needed to Treat)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PSA	antigène prostatique spécifique
RAR	Réduction Absolue de Risque
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCT	Randomized Controlled Trial (Essais Contrôlés Randomisés)
RR	Risque relatif (Relative risk)
RRR	Réduction relative du risque
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SnS	Statistiquement non significatif
TG	Triglycérides
TGO	Transaminase glutamique-oxaloacétique
TIA	Transient ischaemic attack (=Accident ischémique transitoire - AIT)
TSH	Hormone thyroïdienne stimulante
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	Very low density lipoproteins (lipoprotéines de très basse densité)
vns	Valeur normale supérieure

# Introduction

Le jeudi 22 mai 2014, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des hypolipémiants.

La présente réunion de consensus est la 31<sup>e</sup> de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus traite de l'usage rationnel des hypolipémiants.

Cette conférence de consensus concernera spécifiquement:

- L'importance des dyslipidémies comme facteur de risque cardiovasculaire: la place des dyslipidémies (augmentation du cholestérol total, augmentation du LDL-cholestérol; taux bas de HDL-cholestérol; augmentation du cholestérol non HDL, augmentation des Lp(a), augmentation des triglycérides, augmentation de l'apoprotéine B, hypercholestérolémie familiale,...)
- La prévalence actuelle des dyslipidémies dans la population belge
- L'efficacité des statines, des fibrates et autres hypolipémiants dans la prévention des affections cardiovasculaires
- Les effets indésirables des médicaments hypolipémiants à court et à long terme
- Le traitement des dyslipidémies concernant des sous-groupes spécifiques (adultes, personnes âgées – de plus de 60 ans et de plus de 80 ans –, sujets présentant un diabète, personnes souffrant d'insuffisance rénale)
- Les recommandations pour une utilisation rationnelle des hypolipémiants
- La surveillance d'un traitement hypolipémiant, avec une attention particulière à l'observance thérapeutique, à la surveillance et à l'accompagnement des patients.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible la première ligne de soins. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas discutés. Les médicaments pris en considération sont ceux qui sont actuellement disponibles sur le marché belge.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature.

# 1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de *Evidence Based Medicine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 22 mai 2014. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5



## **2. GRADE:**

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- Niveaux de recommandation**

### **Niveaux de preuve**

#### **A. Niveau de preuve élevé**

signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés ECR) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

#### **B. Niveau de preuve modéré**

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

#### **C. Niveau de preuve faible (ou très faible)**

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

### **Niveaux de recommandation**

#### **1. Forte recommandation**

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

#### **2. Faible recommandation**

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

### 3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

#### Question 1

Dyslipidémies et risque cardiovasculaire

- quelle est l'importance relative des différents paramètres lipidiques (LDL-C, HDL-C, non HDL-C,...) dans le risque vasculaire global ?
- quels sont les outils (tests, scores) les plus performants pour l'évaluation de ce risque global pour le médecin généraliste belge ?

#### Question 2

Efficacité des statines et d'autres hypolipidémiants pour la diminution du risque cardiovasculaire

- quelle est l'efficacité des statines en termes de prévention d'événements cardiovasculaires dans la population générale (c.à.d. hors sous-populations particulières abordées au point 4), en fonction du risque cardiovasculaire avant traitement ?
- existe-il des preuves d'une différence entre statines et/ou doses de statines dans la prévention des événements cardiovasculaires ?
- quelle est l'efficacité d'autres hypolipidémiants (fibrates, ézétimibe, acipimox, résines échangeuses d'ions) en termes de prévention d'événements cardiovasculaires dans la population générale (c.à.d. hors sous-populations particulières abordées au point 4), en fonction du risque cardiovasculaire avant traitement ?
- existe-t-il des valeurs cibles validées pour les composantes lipidiques (LDL-c, HDL-c, non HDL-c, autres...) ?
- quels doivent être le monitoring et une éventuelle adaptation du traitement (dose, changement de médicament) dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du traitement ?

#### Question 3

Sécurité des statines et d'autres hypolipidémiants en prévention cardiovasculaire

- quels sont les effets indésirables observés avec les statines en prévention cardiovasculaire, quelle est leur fréquence et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type de statine, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, polypharmacie, génétique...).
- quel est le monitoring adéquat d'un traitement par statines dans le cadre d'une surveillance des effets indésirables potentiels ?
- quelles sont les alertes devant conduire à l'arrêt d'une statine et/ou de toute statine ?
- comment les prendre en charge ?
- quels sont les effets indésirables observés avec les autres hypolipidémiants en prévention cardiovasculaire et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type d'hypolipémiant, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, polypharmacie,...)

#### Question 4

Efficacité et sécurité pour certains sous-groupes de patients

L'efficacité et la sécurité des statines en termes de prévention d'événement cardiovasculaire présentent-elles des particularités chez des patients

- âgés de plus de 60-65 ans (mais moins de 80 ans) ?
- âgés de plus de 80 ans ?
- présentant un diabète ?
- présentant une insuffisance rénale ?
- présentant une insuffisance hépatique ?

### Question 5

Usage rationnel des statines (et autres hypolipémiants)

- quelles sont les indications validées de l'initiation d'un traitement par statine, et laquelle ?
- un arrêt (temporaire ou définitif) d'un traitement par hypolipémiant est-il rationnel dans certaines circonstances ?

## 4. Définitions

### Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

#### Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

#### Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

#### Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus efficace, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

### Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, calculé pour chaque patient exposé ; la somme de ces temps d'exposition individuel est le dénominateur. Le taux d'incidence est par exemple exprimé pour 1.000 années-patient.

### NST (Nombre de Sujets à Traiter - Number Needed to Treat (NNT))

Lorsque l'on désire tester l'action d'un médicament, la méthode universellement acceptée comme la plus fiable (le meilleur niveau de preuve) est la comparaison de 2 groupes de patients à qui l'on a administré, par tirage au sort, le traitement à évaluer d'une part et le traitement de référence d'autre part, ce dernier pouvant être un placebo; dans chaque groupe, on mesure la fréquence de la maladie (le risque), après l'action du médicament; dans les maladies chroniques ou en prévention, cela nécessite un temps d'observation prolongé (plusieurs années).

La différence entre la fréquence de maladie dans le groupe sans traitement et dans le groupe avec traitement est la réduction absolue de risque (RAR). Le Nombre de Sujets à Traiter (NST) (Number Needed to Treat, NNT en anglais) est le nombre de personnes à traiter pendant une période déterminée (celle de l'étude) pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée. Le NST est sans doute la mesure la plus facile à comprendre pour un non-initié, probablement la plus utile pour mieux convaincre un patient de l'intérêt d'un traitement et aussi celle qui permet de relativiser l'intérêt potentiel d'un traitement (McAlister 2008).

Exemple : si le risque de base en 5 ans est de 5%, et le risque observé sous traitement de 2%, le gain absolu est 3%. Cette expression est peu parlante pour le clinicien; par contre, si l'on observe que cela signifie qu'en traitant 100 patients pendant 5 ans, on a évité 3 événements, il a donc fallu traiter 33 patients pendant 5 ans pour éviter un événement ; 33/5 ans est le NST.

Ce NST est calculé à partir de la RAR (Réduction Absolue de Risque) avec la formule classique :  $NST = (1/RAR) \times 100$  ou avec d'autres formules équivalentes :

100/ RAR (exprimée en pour cent) ou 1/ RAR (exprimée par rapport à l'unité).

Le NST sera d'autant plus grand que :

- le risque de base est faible (en prévention primaire par exemple)
- l'effet réel du médicament est faible

L'effet du médicament est souvent présenté sous la forme d'une réduction relative du risque ; cette présentation est trompeuse. Voyons l'exemple ci-dessous:

### **Statines : réduction du risque relatif versus risque absolu**

RRR de -30% appliquée à :

- 10.000 patients présentant un risque faible (1%/10 ans)

pas de statines : 100 nouvelles maladies/10 ans

avec statines : 30 maladies en moins/10 ans

NST : 333 / 10 ans

- 10.000 patients présentant un risque élevé (10%/10 ans)

pas de statines : 1000 nouvelles maladies/10 ans

avec statines : 300 maladies en moins/10 ans

**NST : 33 / 10 ans**

## **Number needed to harm (NNH)**

Le NNN (ou « Nombre nécessaire pour nuire » - NNH – « Number needed to harm ») fonctionne selon le même principe que le NST. Toutefois, au lieu d'obtenir un résultat favorable ou d'empêcher un résultat défavorable, le NNN indique le nombre de patients qu'il faut traiter pendant une période donnée pour permettre à un effet indésirable d'apparaître.

## **Prévalence**

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

## Prévention primaire, secondaire et tertiaire

Le jury estime qu'il est important de spécifier les définitions de prévention qu'il utilise dans ses conclusions. Dans la littérature cardiologique il subsiste une importante confusion au sujet de l'interprétation de ces termes. Afin de prévenir une interprétation erronée – avec d'éventuelles conséquences dans la pratique clinique – les définitions sont spécifiées ici.

### Prévention primaire

Une mesure de santé qui vise à contrôler un facteur de risque.

**Exemple** : prescrire un hypocholestérolémiant chez un patient sans athéromatose

En épidémiologie causale, un « Facteur de Risque » est un élément qui, lorsqu'il est présent dans une population, augmente l'incidence (la fréquence) d'apparition d'une maladie (le « risque ») au sein de cette population ; la preuve de la causalité repose à la fois sur des arguments épidémiologiques (construction des essais, statistiques...) et sur une argumentation scientifique (les critères de Bradford-Hill par exemple)

### Prévention secondaire

Une mesure de santé qui vise à intervenir dans la chaîne causale d'une maladie asymptomatique (chez le patient) lorsque la mesure est appliquée ; **exemple** : un hypocholestérolémiant chez un patient avec une athéromatose carotidienne asymptomatique

### Prévention tertiaire

Une mesure de santé (habituellement au-delà de la phase aiguë de la maladie) qui vise à prévenir les récurrences ou les complications ; **exemple** : un hypocholestérolémiant après un infarctus du myocarde clinique

(Fletcher 2012)

## 5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

## 6. Considérations critiques du comité de lecture et du groupe bibliographique

### 6.1. Population de patients

#### 6.1.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des RCTs sont extrêmement variés. Si certaines études incluent des participants sur base d'un certain taux de lipides, un large éventail d'autres critères d'inclusion est utilisé (p. ex. antécédent d'événement cardiovasculaire, hypertension, microalbuminurie, taux élevé d'hs-CRP,...).

Alors que certains RCTs incluent uniquement des patients n'ayant pas d'antécédents de maladies cardiovasculaires, d'autres RCTs comportent uniquement des patients avec de tels antécédents, et d'autres encore ces deux types de patients. De même, certaines études intègrent uniquement des patients diabétiques tandis que d'autres les excluent, et d'autres études encore incluent à la fois des patients diabétiques et non-diabétiques. Entre les différentes études et au sein même des études, nous avons donc une population composée de patients présentant un risque initial très varié de maladie cardiovasculaire.

Cette situation complique l'interprétation des résultats dans la perspective de la pratique clinique, d'autant que la plupart de nos données émanent de méta-analyses. La majorité de ces méta-analyses ont regroupé des études très hétérogènes sur le plan clinique. Ceci pose un problème lorsque nous souhaitons évaluer l'efficacité d'une statine chez un patient individuel. (Voir également ci-dessous : pertinence clinique, Nombre de Sujets à Traiter – NST (number needed to treat – NNT), (point 6.4.2.). Dans la pratique clinique, les modèles de prédiction de risque (p. ex. le modèle SCORE en Europe) sont utilisés pour prédire le risque de maladie cardiovasculaire chez un patient individuel et pour guider la décision d'entamer ou non un traitement. Quasi aucune étude n'inclut des patients sur la base d'un modèle de prédiction de risque de ce type.

#### 6.1.2. Prévention primaire ?

Plusieurs méta-analyses ont été publiées sur l'utilisation de statines en prévention primaire.

Ceci soulève certaines questions pour le clinicien. Comment la prévention primaire est-elle définie ? Dans les méta-analyses sélectionnées, la définition repose généralement sur des éléments cliniques (pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire clinique). Mais qu'en est-il des patients qui présentent une athérosclérose (p. ex. sténose asymptomatique de la carotide) aux techniques d'imagerie ?

La méta-analyse de Taylor en 2013 comprenait plusieurs études incluant des patients présentant des signes d'athérosclérose infra-clinique de la carotide. Elle englobait aussi des études menées auprès d'un faible nombre de patients présentant une maladie cardiovasculaire clinique.

La seule méta-analyse ayant exclu tous les patients présentant une maladie cardiovasculaire clinique est la méta-analyse de Ray, de 2010. Il est intéressant de noter que cette méta-analyse n'a pas montré d'effet statistiquement significatif pour les statines sur la mortalité toutes causes confondues.

#### 6.1.3. Patients âgés

L'une des questions à examiner par le jury est l'utilisation de médicaments hypolipémiants chez les patients âgés.

Malheureusement, les données à cet égard sont relativement limitées. Les statines ont été étudiées chez une population relativement jeune (âge moyen inférieur à 60 ans dans la plupart des études). Nous avons inclus 2 méta-analyses menées chez des patients âgés comprenant essentiellement des analyses de sous-groupes d'études plus grandes (âge moyen dans ces méta-analyses : +/- 73 ans en prévention primaire et +/- 70 ans en prévention secondaire).

Nous ne disposons pas de suffisamment de données chez les patients très âgés (> 80 ans).



#### **6.1.4. Période de pré-inclusion (run-in)**

De nombreuses études utilisent une période de pré-inclusion : les patients candidats à l'inclusion dans une étude reçoivent un traitement par placebo (ou par statine dans d'autres études) durant un certain temps afin d'éliminer les participants qui présentent une mauvaise observance thérapeutique (compliance).

Les études contrôlées par placebo qui évaluent des statines incluent souvent une période de pré-inclusion avec placebo.

Les études qui comparent une statine à dose faible versus à dose élevée comportent parfois une période de pré-inclusion à base de statines. Dans ce cas (comme chez les patients ayant reçu des statines avant leur inclusion dans l'étude), il n'est pas possible d'évaluer les effets indésirables de façon fiable, car les patients ayant développé des effets indésirables ne seront probablement pas repris dans l'étude.

## **6.2. Comparaisons**

Les études qui comparent une statine à dose élevée versus à dose faible (ou dose modérée) n'ont été menées qu'auprès de participants avec antécédents de maladie cardiovasculaire.

Chez les patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire, il n'est donc pas établi si une dose élevée de statine induit un quelconque bénéfice significatif en termes de risque cardiovasculaire et de mortalité.

De nombreuses études ont été consacrées aux traitements par statines. Nos données probantes étayant l'utilisation d'autres hypolipémiants, tels que les fibrates et l'ézétimibe, sont nettement plus limitées. Davantage d'études sont nécessaires pour établir le rôle de ces médicaments.

## **6.3. Critères d'évaluation**

### **6.3.1. Effets indésirables**

La déclaration des effets indésirables dans les études n'est pas très bonne. Les méta-analyses n'analysent pas toujours les effets indésirables. L'utilisation de périodes de pré-inclusion induit en outre un biais important.

## **6.4. Interprétation des résultats**

### **6.4.1. Statistiquement significatif - cliniquement significatif**

Le principal objectif d'un RCT est généralement d'établir si un traitement est statistiquement significativement plus efficace qu'un comparateur (placebo ou autre traitement).

Cependant, certaines différences peuvent être statistiquement significatives en raison d'une grande taille d'échantillon, alors que leur pertinence clinique reste limitée (Willenheimer 2001, Chevalier 2009).

Si la réduction du risque absolu est très petite et que le nombre de sujets à traiter est très élevé, il est peu probable que le traitement induira un résultat cliniquement significatif pour un patient individuel.

Il est difficile de définir la valeur seuil à partir de laquelle une pertinence clinique sera observée. Cela dépendra de la gravité de l'événement prévenu, et doit être mis en balance avec les risques/effets indésirables liés au traitement. Une évaluation du rapport bénéfices/risques inclura une évaluation de l'ampleur de l'effet du traitement, de ses effets indésirables, des coûts du traitement (et des choix de la société); elle impliquera également le concept de médicalisation d'une population en relativement bonne santé. Nombre de ces facteurs ne sont pas bien étudiés ou sont difficiles à quantifier.

D'autres facteurs contribuant à l'estimation de la pertinence clinique d'un traitement concernent l'applicabilité générale des résultats de l'étude (Willenheimer 2001, Chevalier 2009) :

- La population de l'étude représente-t-elle le patient individuel que nous souhaitons traiter ?
- Une étude d'une durée de plusieurs années peut-elle refléter de manière appropriée l'utilisation à vie d'un médicament ?
- L'observance thérapeutique au sein de la population générale est-elle comparable à celle observée au sein de l'étude ?

#### **6.4.2. Number needed to treat ?**

Le nombre de sujets à traiter – NST (number needed to treat - NNT) est le nombre de patients qu'il faut traiter pour prévenir l'apparition d'un événement supplémentaire. Il s'agit traditionnellement d'une manière de présenter les résultats d'une étude unique, car ce nombre est influencé par le risque initial des patients inclus et par la durée de l'intervention.

Les NST sont parfois rapportés pour les méta-analyses. Ces NST sont à interpréter avec prudence, car ils ne sont pas très fiables.

Marx 2003 formule le problème comme suit : « Les NST déduits des méta-analyses sont influencés par les variations au niveau des différences de risque entre les études, ainsi que par les taux d'événements initiaux observés dans les groupes témoins des études contrôlées randomisées. Les estimations sommaires des NST présupposent des différences de risque constantes entre les études, une hypothèse problématique en raison de la variation inévitable des taux d'événements initiaux entre les études, des différences au niveau des critères examinés, des effets des tendances séculaires sur le risque de la maladie et des différences au niveau des contextes cliniques et des durées de suivi (c'est-à-dire l'horizon temporel). Dans la prévention primaire des maladies chroniques telles que la maladie cardiovasculaire, l'effet des tendances temporelles devient perceptible. »

Comme nous savons que les méta-analyses sur les statines regroupent des études caractérisées par un risque initial très différent, il serait sans doute plus prudent d'examiner les NST mis en évidence pour les études individuelles (Voir aussi appendix 2 de l'étude de la littérature).

#### **6.4.3. Études observationnelles**

Pour les effets indésirables, nous avons incorporé les résultats émanant d'études observationnelles. Une étude observationnelle n'est pas en mesure de prouver un lien de causalité : elle peut seulement établir une association entre l'utilisation d'un médicament et un résultat spécifique. La qualité des preuves dans l'approche GRADE pour les études observationnelles est FAIBLE par défaut, bien que le niveau de qualité puisse être augmenté ou diminué en fonction de certaines règles.

## **7. Chiffres de délivrance des hypolipidémiants** (Basé sur le texte du Prof. Marc Van de Casteele (Van de Casteele 2014), Verzekeringscomité 2014, Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen 2010, Ledford 2013, Farmaka 2014)

### **7.1. Introduction**

Dans ce court exposé, nous ne pouvons fournir que les grandes lignes sur les dépenses par l'INAMI des médicaments hypolipidémiants. En termes de dépenses pharmaceutiques INAMI dans les officines publiques du pays, cette classe pharmacologique est la plus importante de toutes. Pour ceux qui voudraient obtenir plus de chiffres sur les hypolipidémiants, en particulier des chiffres sur l'évaluation des doses journalières (telles que définies par l'Organisation Mondiale de la Santé), nous faisons référence au rapport Morse 2013 du Comité de l'Assurance.

La source des données de remboursement présentées ci-dessous est la banque de données Pharmanet, regroupant les spécialités pharmaceutiques remboursées dans les officines publiques du pays; les nombres de patients ayant bénéficié d'au moins un conditionnement remboursé (données anonymisées) portent chaque fois sur des patients uniques, ce qui évite le double comptage. Dès qu'un patient reçoit 1 conditionnement remboursé au cours de l'année, il est compté comme 1 patient unique.

L'abréviation ATC veut dire : Anatomique-Thérapeutique-Chimique et provient de l'Organisation Mondiale de la Santé afin de pouvoir classer tous les principes actifs en pharmacologie.

### **7.2. Nombre de patients**

Dans le tableau 1, le nombre de patients est donné par type d'hypolipidémiant pour les années 2004, 2011, 2012, ainsi que pour les 12 mois de septembre 2012 à août 2013. Pour les années 2011 et 2012, nous disposons d'une répartition selon l'âge. Une remarque sur les médicaments de type résine échangeuse d'anions : le nombre de patients inclut également les patients qui sont traités pour une diarrhée par malabsorption des sels biliaires et ceux traités pour un prurit consécutif à un ictère par cholestase.

**Tableau 1 : Nombre de patients par type d'hypolipédiant**

Type d'hypolipédiant <sup>2</sup>	Tranches d'âge (ans)	Nombre de patients (n)			
		2004	2011	2012	Sept 2012 – août 2013
Statines	0 - 40	/	27.650	28.370	/
	41 - 60	/	396.690	406.391	/
	61 - 80	/	774.383	800.750	/
	> 80	/	183.476	200.723	/
<b>Statines :</b>		<b>705.993</b>	<b>1.382.199</b>	<b>1.436.234</b>	<b>1.439.955</b>
Fibrates	0 - 40	/	4.650	4.671	/
	41 - 60	/	44.400	45.848	/
	61 - 80	/	69.092	69.234	/
	> 80	/	18.174	18.576	/
<b>Fibrates :</b>		<b>157.833</b>	<b>136.316</b>	<b>138.329</b>	<b>135.967</b>
Résines échangeuses d'anions colestipol & colestyramine	0 - 40	/	389	404	/
	41 - 60	/	1.148	1.162	/
	61 - 80	/	1.439	1.471	/
	> 80	/	379	399	/
<b>Résines échangeuses d'anions :</b>		<b>2.922</b>	<b>3.355</b>	<b>3.436</b>	<b>3.565</b>
Apparenté à l'acide nicotinique	0 - 40	/	9	6	/
	41 - 60	/	75	74	/
	61 - 80	/	112	107	/
	> 80	/	14	13	/
<b>acipimox</b>		<b>341</b>	<b>210</b>	<b>200</b>	<b>198</b>
Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	0 - 40	/	581	638	/
	41 - 60	/	10.173	10.769	/
	61 - 80	/	21.162	23.024	/
	> 80	/	2.584	3.111	/
<b>ézétimibe</b>		<b>5.131</b>	<b>34.500</b>	<b>37.542</b>	<b>39.004</b>
ézétimibe+ simvastatine (fixe)	0 - 40	0	446	462	/
	41 - 60	0	8.709	9.463	/
	61 - 80	0	14.427	16.619	/
	> 80	0	1.585	2.036	/
<b>ézétimibe+simvastatine (fixe)</b>		<b>0</b>	<b>25.167</b>	<b>28.580</b>	<b>29.804</b>
Tous les hypolipédifiants	0 - 40	/	31.956	32.655	/
	41 - 60	/	435.602	445.699	/
	61 - 80	/	843.789	870.763	/
	> 80	/	202.184	220.092	/
<b>Nombre total de patients sous hypolipédifiant</b>		<b>812.003</b>	<b>1.513.531</b>	<b>1.569.209</b>	<b>1.573.029</b>

Le nombre total porte sur des patients uniques de la banque de données. Les différents nombres de patients par type de médicament ne peuvent pas être additionnés, car ceci mènerait à des doubles comptages.

<sup>2</sup> Codes ATC utilisés: statines C10AA; fibrates C10AB; résines échangeuses d'anions C10AC; apparentés à l'acide nicotinique C10AD; ézétimibe C10AX; l'association fixe d'ézétimibe et d'une statine C10BA; tous les hypolipédifiants C10.

Pour les statines et les fibrates, les nombres de patients par molécule individuelle sont les suivants :

**Tableau 2 : Nombres de patients pour les statines et fibrates**

molécule <sup>3</sup>	Nombre de patients (n)				
	2004		2011	2012	Sept 2012 – août 2013
simvastatine	305.775		707.587	714.462	692.535
pravastatine	107.888		117.986	114.281	109.099
fluvastatine	26.762		14.637	13.497	12.695
atorvastatine	260.380		298.208	346.353	373.659
rosuvastatine	49.556		287.070	299.350	300.361
<b>STATINES</b>	<b>705.993</b>		<b>1.382.199</b>	<b>1.436.234</b>	<b>1.439.955</b>
bézafibrate	4.749		1.197	1.071	962
fénofibrate	111.260		125.109	128.118	126.442
ciprofibrate	43.052		10.439	9.516	8.876
<b>FIBRATES</b>	<b>157.833</b>		<b>136.316</b>	<b>138.329</b>	<b>135.967</b>

Les patients traités par simvastatine représentent le plus grand groupe dans l'ensemble des patients belges sous statines, aussi bien récemment qu'il y a 10 ans. Pour les fibrates, le fénofibrate reste le plus utilisé.

Le tableau 3 contient les données de patients traités par statines et leur co-médication. La co-médication<sup>4</sup> considérée est l'insuline/analogue d'insuline ; les antidiabétiques oraux ± incrétinomimétiques ; l'acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire ; l'indicateur Médication cardiaque<sup>5</sup> tel qu'établi par le Comité de l'évaluation de la Pratique Médicale en termes de Médicaments ; la combinaison de n'importe quel antidiabétique<sup>6</sup> avec l'indicateur Médication cardiaque. La dernière colonne donne la proportion de patients, exprimée en %, par rapport à l'ensemble des patients traités par statines. La période concernée est chaque fois l'année septembre 2012 – août 2013.

<sup>3</sup> Codes ATC utilisés: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; bézafibrate C10AB02; fénofibrate C10AB05; ciprofibrate C10AB08.

<sup>4</sup> Codes ATC utilisés : insuline/analogue d'insuline A10A ; antidiabétiques oraux ± incrétinomimétiques A10B ; acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire B01AC06.

<sup>5</sup> Indicateur pour Médication cardiaque = tous les médicaments cardiaques portant le code ATC C en excluant les hypolipémiants (C10) et qui ont été administrés pendant au moins 250 jours par an. Note N) 935 de la Commission de Remboursement des Médicaments.

<sup>6</sup> Code ATC utilisé : antidiabétiques quelle que soit la molécule A10.

**Tableau 3 : Co-médication des patients traités par statines**

Statine	+ type de co-médication	Nombre de patients (n)	
simvastatine	+ insuline	41.851	
	+ antidiabétique oral	145.619	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	246.892	
	+ indicateur Médication cardiaque	406.562	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	119.228	
pravastatine	+ insuline	5.885	
	+ antidiabétique oral	21.057	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	36.420	
	+ indicateur Médication cardiaque	65.400	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	17.952	
fluvastatine	+ insuline	552	
	+ antidiabétique oral	2.368	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	4.196	
	+ indicateur Médication cardiaque	8.047	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	2.057	
atorvastatine	+ insuline	23.877	
	+ antidiabétique oral	80.185	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	140.998	
	+ indicateur Médication cardiaque	224.157	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	68.499	
rosuvastatine	+ insuline	18.435	
	+ antidiabétique oral	67.599	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	107.482	
	+ indicateur Médication cardiaque	175.107	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	55.742	
<b>Toutes les statines</b>	+ insuline	<b>86.417</b>	<b>6 %</b>
	+ antidiabétique oral	<b>304.964</b>	<b>21 %</b>
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	<b>514.961</b>	<b>36 %</b>
	+ indicateur Médication cardiaque	<b>849.613</b>	<b>59 %</b>
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	<b>253.315</b>	<b>18 %</b>

**100 % = tous les patients sous statines**

La co-médication telle que recherchée et fournie dans la 2<sup>e</sup> colonne, est en relation avec la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire. De cette façon, nous avons pu caractériser 59% des patients au maximum. Une recherche ultérieure et plus en détail des données Pharnanet peut s'imposer lorsqu'une caractérisation plus affinée des patients sous statines est requise.

## 7.3. Dépenses INAMI pour les hypolipémiants

Tableau 4 : Dépenses INAMI pour les hypolipémiants

Type d'hypolipémiant <sup>7</sup>	Tranches d'âge (ans)	Dépenses INAMI (EURO)			
		2004	2011	2012	Sept 2012 – août 2013
Statines	0 - 40	3.595.947	3.367.998	2.892.402	/
	41 - 60	58.074.228	64.600.755	54.956.585	/
	61 - 80	113.372.134	138.134.840	116.904.569	/
	> 80	12.365.710	29.586.700	26.383.405	/
<b>Statines :</b>		<b>187.408.019</b>	<b>235.690.293</b>	<b>201.136.962</b>	<b>165.206.141</b>
Fibrates	0 - 40	116.294	135.386	137.091	/
	41 - 60	2.209.729	1.703.095	1.766.953	/
	61 - 80	1.058.122	3.109.397	3.099.885	/
	> 80	1.286.439	901.783	910.815	/
<b>Fibrates :</b>		<b>10.670.585</b>	<b>5.849.661</b>	<b>5.914.744</b>	<b>5.828.873</b>
Résines échangeuses d'anions colestipol & colestyramine	0 - 40	35.859	34.722	38.639	/
	41 - 60	128.509	122.803	129.526	/
	61 - 80	193.977	160.347	171.350	/
	> 80	39.170	43.974	48.280	/
<b>résines échangeuses d'anions :</b>		<b>397.515</b>	<b>361.846</b>	<b>387.795</b>	<b>396.993</b>
Apparenté à l'acide nicotinique	0 - 40	1.071	467	270	/
	41 - 60	18.929	7.498	7.542	/
	61 - 80	20.719	11.698	12.498	/
	> 80	1.989	1.263	1.064	/
<b>acipimox</b>		<b>42.708</b>	<b>20.926</b>	<b>21.374</b>	<b>20.138</b>
Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	0 - 40	35.034	189.728	205.756	/
	41 - 60	382.167	3.787.877	3.941.116	/
	61 - 80	560.237	8.225.846	8.952.071	/
	> 80	29.267	1.018.377	1.206.160	/
<b>ézétimibe</b>		<b>1.006.705</b>	<b>13.221.828</b>	<b>14.305.103</b>	<b>14.953.726</b>
ézétimibe+ simvastatine (fixe)	0 - 40	0	194.561	204.910	/
	41 - 60	0	1.345.408	4.788.093	/
	61 - 80	0	7.640.034	8.898.879	/
	> 80	0	817.946	1.064.282	/
<b>ézétimibe+simvastatine (fixe)</b>		<b>0</b>	<b>12.997.948</b>	<b>14.956.164</b>	<b>15.806.270</b>
Tous les hypolipémiants	0 - 40	3.784.204	3.922.862	3.479.068	/
	41 - 60	60.813.562	74.567.436	65.589.815	/
	61 - 80	121.205.190	157.282.161	138.039.253	/
	> 80	13.722.575	32.370.044	29.614.007	/
<b>Coût total des hypolipémiants</b>		<b>199.525.532</b>	<b>268.142.503</b>	<b>236.722.142</b>	<b>202.212.142</b>

<sup>7</sup> Codes ATC utilisés: statines C10AA; fibrates C10AB; résines échangeuses d'anions C10AC; apparenté à l'acide nicotinique C10AD; ézétimibe C10AX; l'association fixe d'ézétimibe+simvastatine C10BA; tous les hypolipémiants C10.

En particulier pour les statines et fibrates, les dépenses INAMI par molécule sont les suivantes :

**Tableau 5 : Dépenses INAMI pour les statines et fibrates**

molécule <sup>8</sup>	Dépenses INAMI (EURO)			
	2004	2011	2012	Sept 2012 – août 2013
simvastatine	48.722.711	33.742.785	33.115.799	31.277.809
pravastatine	38.315.720	11.153.132	10.372.582	9.725.007
fluvastatine	4.914.364	2.387.737	1.812.783	1.193.787
atorvastatine	85.915.273	116.290.538	79.504.803	47.322.659
rosuvastatine	9.539.951	72.116.101	76.330.994	75.686.879
<b>STATINES</b>	<b>187.408.019</b>	<b>235.690.293</b>	<b>201.136.962</b>	<b>165.206.141</b>
bézafibrate	209.606	78.392	69.453	62.637
fénofibrate	7.008.111	5.036.667	5.174.380	5.138.531
ciprofibrate	3.452.868	734.602	670.910	627.705
<b>FIBRATES</b>	<b>10.670.585</b>	<b>5.849.661</b>	<b>5.914.744</b>	<b>5.828.873</b>

De ce tableau, il ressort que la rosuvastatine engendre le plus de dépenses INAMI parmi les statines. La rosuvastatine est la seule statine qui n'a pas de génériques. La statine la plus utilisée en Belgique, à savoir la simvastatine, se trouve seulement à la 3<sup>e</sup> place des dépenses. Il y a environ deux fois plus de patients sous simvastatine que sous rosuvastatine ou atorvastatine (page 15) ; en ce qui concerne les dépenses INAMI, il s'avère que les factures récentes pour la rosuvastatine et l'atorvastatine sont respectivement plus deux fois et moins de deux fois le coût de simvastatine.

En ce qui concerne les fibrates, le fénofibrate, qui est le fibrate le plus utilisé (page 15) engendre la facture la plus élevée dans le groupe des fibrates.

#### 7.4. Un groupe de patients en point de mire : l'hypercholestérolémie familiale (hypolipidémiants remboursables en catégorie A)

En partant des chiffres précédents, nous présentons dans cette dernière partie, un groupe de patients plus particulier. Il s'agit de l'hypercholestérolémie familiale, et les données sont fournies pour les 12 mois de septembre 2012 à août 2013. Le tableau 6 donne le nombre de patients et les dépenses INAMI pour eux. Rappelons que leurs hypolipidémiants sont remboursables en catégorie A, c.-à-d. sans quote-part pour le patient.

<sup>8</sup> Les codes ATC suivants ont été utilisés: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; bézafibrate C10AB02; fénofibrate C10AB05; ciprofibrate C10AB08.



**Tableau 6 : Hypercholestérolémie familiale : nombre de patients et dépenses INAMI**

molécule <sup>9</sup>	Nombre de patients (n)	Dépenses INAMI (EURO)
simvastatine	1.277	71.324
pravastatine	642	103.121
fluvastatine	168	19.762
atorvastatine	3.673	932.568
rosuvastatine	3.773	1.477.059
ézétimibe	4.244	1.672.602
ézétimibe+simvastatine (fixe)	2.622	1.333.364
<b>AU TOTAL</b>	<b>14.633</b>	<b>5.609.801</b>

Rappelons que le nombre total de patients contient les patients uniques qui reçoivent un remboursement en cat. A d'un hypolipidémiant, et le nombre total n'est donc pas l'addition des nombres de patients pour les différentes molécules du tableau.

<sup>9</sup> Codes ATC utilisés: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; ézétimibe C10AX09; l'association fixe ézétimibe plus simvastatine C10BA02.

# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 22 mai 2014, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire

### 1.1. Quelle est l'importance relative des différents paramètres lipidiques (LDL-C, HDL-C, non HDL-C,...) dans le risque vasculaire global ?

#### 1.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune étude de la littérature n'a été menée sur le sujet.

#### 1.1.2. Avis de l'expert : Langlois (Langlois 2014)

##### 1.1.2.1. Quelle est l'importance des différents paramètres lipidiques dans le risque vasculaire global ?

###### 1.1.2.1.1. Qu'est-ce qu'une lipoprotéine ?

Les lipoprotéines sont généralement classées en fonction de leur densité et de leurs dimensions. La densité reflète principalement la teneur en triglycérides (TG) des particules : les particules riches en TG sont plus légères et plus grandes. Selon la densité croissante, on peut établir la distinction suivante après ultracentrifugation des chylomicrons plasmatiques : fractions VLDL (lipoprotéines de très basse densité), IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire), LDL (lipoprotéines de basse densité) et HDL (lipoprotéines de densité haute).

Les lipoprotéines sont généralement construites autour d'un noyau hydrophobe de triglycérides et d'esters de cholestérol, lequel est entouré d'une couche de phospholipides et de cholestérol, ainsi que d'apolipoprotéines parmi lesquelles on compte toujours une apolipoprotéine B (ApoB) (sauf dans les HDL, qui contiennent de l'apoA1).

###### 1.1.2.1.2. Qu'est-ce que la dyslipidémie?

La dyslipidémie comprend un large éventail de troubles du métabolisme lipidique, qui implique une modification des fonctions et/ou des concentrations de lipoprotéines plasmatiques. En elle-même ou en interaction avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, la dyslipidémie favorise la calcification artérielle (athérosclérose). Outre l'hypercholestérolémie (augmentation de la fraction de LDL), il existe également d'autres phénotypes de la dyslipidémie qui sont associés à l'apparition précoce d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires (Langlois 2012). Les dyslipidémies peuvent être liées à d'autres maladies (dyslipidémies secondaires) ou découler d'une interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs de mode de vie et d'environnement.

###### 1.1.2.1.3. Cholestérol total (CT)

Le CT mesure la quantité de cholestérol présente dans toutes les portions lipoprotéiniques. La plus grande quantité de cholestérol dans le sang se trouve dans les LDL (environ 80%). L'assimilation de cholestérol dans les cellules périphériques est assurée par les récepteurs LDL situés sur les membranes cellulaires. Ils interagissent avec l'apoB sur la particule LDL. Le cholestérol est un

élément métabolique essentiel, mais aussi le point de départ pour la synthèse des hormones stéroïdiennes, de la vitamine D et des acides biliaires. Une diminution thérapeutique du cholestérol ne met absolument pas les fonctions vitales cholestérol-dépendantes en danger, même avec les hypolipidémifiants les plus puissants.

Le processus par lequel l'hypercholestérolémie favorise l'athérosclérose est généralement attribué à l'hypothèse de la 'response-to-retention'. La rétention de lipoprotéines dans l'intima des parois vasculaires artérielles en constitue la première étape et le déclenchement. L'athérogénicité des lipoprotéines dépend de leur type, de leurs dimensions et de leur concentration plasmatique. Les LDL, IDL et les petites VLDL ainsi que leurs « remnants » sont très athérogènes, surtout après modification chimique des particules dans l'intima (par exemple par oxydation). Le LDL oxydé favorise la dysfonction endothéliale, les processus inflammatoires et le développement d'une plaque d'athérome (lésion).

En pratique clinique, le CT ne constitue pas une distinction pertinente entre les personnes présentant un risque faible ou élevé de maladies coronariennes. C'est pour cette raison qu'on recommande une approche multifactorielle pour l'évaluation de ce risque, comme le modèle SCORE (Catapano 2011). Au niveau de la population, cependant, les concentrations de CT et LDL-C sont de puissants prédicteurs de maladies coronariennes. Une augmentation de 10% du CT (20 à 30 mg/dL) est associée à une hausse de l'incidence de maladies coronariennes d'environ 20%, un chiffre qui indique l'ampleur du problème de santé publique lié à l'hyperlipidémie. En revanche, une réduction de 40 mg/dL pour le LDL-C entraîne une baisse d'environ 20% des maladies coronariennes (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 2010).

Cette association est fortement modulée par d'autres facteurs de risque, comme l'âge, le sexe, le tabagisme, l'hypertension, le diabète et un faible taux de cholestérol HDL. Toutefois, les maladies coronariennes sont inévitables chez les patients non traités présentant des formes congénitales graves d'hypercholestérolémie familiale, même en l'absence d'autres facteurs de risque. L'hypercholestérolémie familiale illustre clairement le danger de l'hypercholestérolémie dans la pratique clinique : la découverte de la base génétique (récepteur LDL) a été récompensée par le Prix Nobel de Médecine en 1985 (Brown et Goldstein).

Les concentrations sériques de CT et LDL-C sont les éléments clés pour la prévention des maladies cardiovasculaires liées à la dyslipidémie, principalement parce qu'elles peuvent être modifiées par le mode de vie et par une intervention pharmacologique. De nombreuses études cliniques, de même que des essais interventionnels randomisés sur base de critères angiographiques ou cliniques, ont apporté des preuves tangibles que la réduction du CT et du LDL-C devait constituer la cible principale dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (Catapano 2011).

#### **1.1.2.1.4. LDL-cholestérol (LDL-C)**

Le LDL-C se forme dans la circulation sanguine à partir des particules VLDL riches en triglycérides produites par le foie. Il existe une corrélation directe et manifeste entre la concentration sérique de LDL-C et l'incidence des maladies coronariennes. Les méta-analyses de la Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) de grands essais avec les statines ont confirmé la réduction dose-dépendante des maladies cardiovasculaires grâce à une baisse du LDL-C (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 2010).

Attention : chaque degré d'hypercholestérolémie implique une grande variation dans l'incidence et l'expression des maladies cardiovasculaires. Cette situation peut être expliquée par des modifications de la particule LDL, étant donné que l'athérogénicité n'est pas seulement déterminée par sa concentration, mais aussi par ses dimensions, sa densité et d'autres aspects physicochimiques. Des patients peuvent avoir exactement la même concentration de LDL-C, et pourtant présenter des risques cardiovasculaires significativement différents. L'existence de « sous-classes » de LDL

physicochimiquement différentes conduit à cette observation. La « LDL » n'est pas une particule, mais plutôt un groupe hétérogène de particules (sous-classes) qui diffèrent en dimension, densité, composition chimique et association avec l'athérosclérose. D'un point de vue physicochimique, les particules LDL sont classées en trois principales classes de densité : LDL élevées (LDL 1 et LDL2), intermédiaires (LDL3) et LDL denses et petites (LDL4 à LDL7) (Langlois 2012). On distingue deux phénotypes de LDL : le « phénotype A », dont le profil lipoprotéinique est essentiellement constitué de sous-fractions de grandes LDL (LDL1, LDL2) et le « phénotype B », pour lequel prédominent les sous-fractions de LDL petites et denses (LDL4, etc.) (Langlois 2012). Quelques études prospectives ont montré une corrélation entre le phénotype B et un risque cardiovasculaire plus important, cependant, il n'est pas toujours indépendant dans les analyses multivariées (Langlois 2012). Les particules LDL petites et denses pénètrent plus facilement à travers les parois vasculaires artérielles dans l'espace subendothélial et elles sont beaucoup plus sensibles aux modifications oxydatives proathérogènes (Langlois 2012). Une personne dont la concentration de CT et de LDL-C est normale, mais chez qui on observe une présence prédominante de LDL petites et denses (phénotype B) peut donc présenter un risque cardiovasculaire plus élevé, qui ne sera peut-être pas détecté avec le SCORE. Diagnostiquement parlant, la valeur ajoutée du phénotypage (techniquement complexe et coûteux) des sous-classes de LDL en plus du test de LDL-C traditionnel n'a pas encore été confirmée pour mieux identifier les individus à risque élevé.

#### 1.1.2.1.5. HDL-cholestérol (HDL-C)

Les particules de HDL sont anti-athérogènes : elles favorisent l'efflux du cholestérol cellulaire et le « reverse cholesterol transport » vers le foie. Par ailleurs, elles possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anticoagulantes. Les études épidémiologiques montrent une association inverse entre la concentration de HDL-C et les maladies coronariennes : le risque augmente de 2 à 4% pour chaque réduction de 1 mg/dL des HDL-C. De récentes études de randomisation mendélienne n'ont toutefois trouvé aucune corrélation causale entre un taux génétique réduit ou augmenté des HDL-C et le risque d'infarctus du myocarde (Voight 2012).

Tout comme les LDL, la fraction « HDL » est constituée d'une famille de particules qui diffèrent en densité, dimensions, forme, et composition lipidique et apolipoprotéinique. Traditionnellement, on distingue trois sous-classes : pré-β-HDL, HDL2 et HDL3, quoique les techniques analytiques spécialisées montrent en réalité beaucoup plus de sous-populations (Langlois 2012).

Pendant de nombreuses années, le rôle apparemment cardioprotecteur des HDL a été décrit comme du « reverse cholesterol transport », considéré comme un transport à sens unique du cholestérol périphérique qui retourne vers le foie. Les avis modernes penchent plutôt pour un processus « cyclique » dans le cadre du métabolisme des HDL, lequel serait alimenté par l'apolipoprotéine A1 (apoA1). L'apoA1 dirige l'assemblage et le remodelage des particules HDL. Le cycle HDL commence avec une molécule apoA1 en circulation libre qui capte le cholestérol issu des cellules périphériques (lipidation de l'apoA1), tandis que le pré-βHDL (précurseur des HDL) est formé. Il se transformera par la suite en particules HDL2 et HDL3. L'apoA1 qui est libéré des grandes HDL pendant le remodelage peut alors à nouveau capter le cholestérol des cellules, de nouvelles particules de pré-βHDL sont formées et le cycle recommence (Langlois 2012).

De nombreux facteurs influencent le cycle HDL apoA1 et la concentration sérique HDL-C, comme le mode de vie (tabagisme, mode de vie sédentaire), l'obésité, le diabète de type 2, les maladies inflammatoires et des facteurs génétiques. Un faible taux de HDL-C est très fréquemment associé à une hypertriglycéridémie et à une dyslipidémie athérogène. Un nombre accru de lipoprotéines riches en TG (VLDL) entraîne une diminution de la concentration totale de HDL-C. En effet, le transfert d'esters de cholestérol depuis les HDL2 vers les VLDL s'intensifie (avec échange de TG) par le biais de la protéine de transfert d'ester de cholestérol (CETP) sur la HDL2 (Miller 2011). Les HDL ne constituent probablement pas de « facteur » de risque direct (comme les LDL), mais s'apparentent plutôt à un « marqueur » de risque associé à la dyslipidémie athérogène.

#### 1.1.2.1.6. Triglycérides (TG)

Les TG sont utilisées comme source d'énergie dans les tissus et comme dépôt énergétique dans les tissus adipeux. À jeun, les TG sont principalement présentes dans les VLDL et leurs « remnants » alors qu'en état postprandial, on les trouve dans les chylomicrons et leurs « remnants ». Le rôle des TG en tant que marqueur causal et indépendant du risque cardiovasculaire est sujet de débats et reste controversé. De récentes méta-analyses et des études de randomisation mendélienne mettent toutefois largement en avant le rôle des lipoprotéines riches en TG comme « facteur » de risque pour les maladies cardiovasculaires (Miller 2011, Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration 2010). L'association de l'hypertriglycéridémie avec le risque d'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires n'est pas aussi important que celui pour l'hypercholestérolémie. Le risque est clairement associé à une hypertriglycéridémie modérée (200-500 mg/dL) plutôt que grave (> 500 mg/dL). L'hypertriglycéridémie est en effet caractérisée par l'accumulation de petites particules de VLDL athérogènes et leurs « remnants » plasmatiques, et est liée à de faibles concentrations de HDL, alors que sa forme grave est principalement causée par de grandes VLDL et des chylomicrons. Ils ne sont pas athérogènes, mais ils peuvent entraîner une pancréatite (Miller 2011).

Bien que les TG constituent un facteur de risque moindre que le CT, la caractérisation donne des informations complémentaires essentielles lors de l'évaluation du risque et dans le cas du contexte métabolique de la dyslipidémie. Combinée à un taux faible de HDL-C et à un excès de petites particules denses de LDL, l'hypertriglycéridémie est définie comme une « **dyslipidémie athérogène** » ou « triade lipidique », souvent associée à un LDL-C normal (et donc peut-être une sous-évaluation du risque cardiovasculaire) (Langlois 2012).

L'hypertriglycéridémie modérée est souvent associée au diabète de type 2 et au **syndrome métabolique** qui favorise l'apparition de maladies cardiovasculaires précoces (Miller 2011). Le « syndrome métabolique » décrit le regroupement de facteurs de risques cardiovasculaires avec une obésité (abdominale) centrale et/ou une insulino-résistance, une hypertension, un faible taux de HDL-C, une hypertriglycéridémie et une perturbation de la glycémie à jeun. Le syndrome identifie les personnes présentant un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. En d'autres termes, lorsqu'un des éléments du syndrome est détecté, il faut systématiquement en chercher d'autres, avant de passer à une gestion préventive de tous ces facteurs de risque. Parmi d'autres caractéristiques (moins spécifiques) du syndrome métabolique, on compte : l'hyperuricémie, la microalbuminurie, un état prothrombotique (hypercoagulabilité) et un état pro-inflammatoire (hs-CRP).

#### 1.1.2.1.7. Cholestérol non-HDL

Le Cholestérol-non HDL (C-non HDL) est simplement calculé de la manière suivante : CT moins HDL-C. À jeun, le C-non HDL reflète le cholestérol dans toutes les lipoprotéines proathérogènes LDL, IDL, VLDL et Lp(a) plasmatiques.

Les recommandations préconisent une réduction du C-non HDL comme **cible secondaire** en thérapie lorsque la valeur souhaitée de LDL-C a été atteinte, mais que les TG restent élevées ( $\geq 200$  mg/dL) afin de tenir compte du potentiel athérogène de toutes les lipoprotéines (Catapano 2011). Chez les patients dont le taux de TG est faible, le LDL-C seul est considéré comme une cible thérapeutique suffisante (Catapano 2011).

Au moins 50% de tous les patients soumis à un traitement aux statines ciblant le LDL-C montrent une dyslipidémie persistante dont environ les 2/3 sont associés à une hyperlipidémie (HDL-C faible, TG élevées). Le C-non HDL est donc une cible importante pour la réduction du **risque résiduel** lié à la dyslipidémie dans le cas d'un traitement par statines après un traitement des valeurs cibles de LDL-C (Catapano 2011).

Le C-non HDL offre une meilleure évaluation du risque que le LDL-C en cas d'hypertriglycéridémie associée au diabète, au syndrome métabolique ou aux maladies rénales chroniques. Par ailleurs, il existe une corrélation directe et solide entre la diminution de C-non HDL et la réduction de risque cardiovasculaire. Cette observation est confirmée par les résultats des méta-analyses au terme de vastes essais randomisés, réalisés entre autres avec des statines et des fibrates, au sein desquels le C-non HDL est plus fortement associé (et de manière significative) avec un risque d'incidents cardiovasculaires que le LDL-C (Robinson 2009, Boekholdt 2012).

#### **1.1.2.1.8. Apolipoprotéine B (apoB)**

L'apoB est le composant protéique majeur des lipoprotéines athérogènes LDL, IDL et VLDL. Une molécule d'apoB est constamment présente dans chaque particule, c'est pourquoi la concentration d'apoB offre une estimation directe et quantitative du NOMBRE total de lipoprotéines athérogènes plasmatiques, quelles que soient leurs dimensions et leur teneur en cholestérol (Langlois 2012). L'apparition d'athérosclérose est plus souvent liée au nombre de particules porteuses d'apoB qu'à la teneur en cholestérol des particules. Le LDL-C ne reflète pas fidèlement le nombre de particules LDL parce que le ratio cholestérol/triglycérides peut varier grandement entre les personnes. Le risque cardiovasculaire peut donc être évalué sur base de valeurs LDL-C « normales » chez les patients comptant beaucoup de petites particules LDL pauvres en cholestérol qui peuvent pénétrer dans l'intima artériel (LDL phénotype B).

Les concentrations ApoB > 1,20 g/L sont associées à un risque cardiovasculaire accru. La valeur pronostique clinique des tests apoB semble supérieure (ou au moins équivalente) à celle du LDL-C et du C-non HDL pour la prévention du risque cardiovasculaire dans un certain nombre d'études épidémiologiques, surtout chez les patients dont le LDL-C est faible ou normal (Sniderman 2011). Les valeurs apoB sous traitement hypolipidémiant ajoutent des informations pronostiques aux valeurs LDL-C et même C-non HDL dans plusieurs essais de prévention primaire et secondaire (Thanassoulis 2014). L'intérêt pour l'usage clinique de l'apoB en tant que cible secondaire de traitement a gagné en importance en raison de la notion croissante de « risque résiduel » pour les patients sous traitement aux statines. Un grand nombre de patients traités qui n'atteignent pas leurs valeurs cibles de LDL-C et même de C-non HDL n'atteignent pas leur objectif apoB sans une thérapie plus agressive (Langlois 2012). Le rapport coût/efficacité des tests apoB en plus du LDL-C et du C-non HDL doit encore être confirmé dans le cadre de l'amélioration de la prédiction du succès thérapeutique. La plupart des données en littérature pour l'apoB proviennent d'analyses post-hoc d'essais randomisés avec les statines et dont la cible primaire était le LDL-C. Malgré les promesses d'une récente méta-analyse (Thanassoulis 2014), nous ne possédons actuellement pas de preuves suffisamment pertinentes issues d'autres méta-analyses qui confirment que la réduction d'apoB induite par les statines peut empêcher un nombre significativement plus élevé de maladies cardiovasculaires qu'un traitement ciblant le LDL-C ou le C-non HDL (Boekholdt 2012, Robinson 2012).

#### **1.1.2.1.9 Apolipoprotéine A1 (apoA1)**

L'apoA1 est une apoprotéine importante pour le HDL ; elle joue un rôle majeur dans l'efflux de cholestérol des cellules périphériques. De faibles concentrations d'apoA1 (< 1,20 g/L) sont clairement associées avec un risque cardiovasculaire accru (Langlois 2012), tout comme un faible HDL-C. Certaines études épidémiologiques montrent cependant que les tests apoA1 n'offraient pas de valeur ajoutée pronostique par rapport au HDL-C pour la prédiction du risque cardiovasculaire (Langlois 2012). Tout comme pour l'apoB, les tests de laboratoire pour l'apoA1 ne sont pas disponibles partout pour les médecins traitants, et ne font donc pas partie des recommandations actuelles pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

### 1.1.3. Conclusion du jury

Au niveau de la population, les concentrations de CT et de LDL-C sont de puissants prédicteurs de maladies coronariennes (Catapano 2011). Cette association est largement modulée par d'autres facteurs de risque comme le tabagisme, l'hypertension, le diabète et un faible taux de cholestérol HDL. C'est pourquoi le jury recommande une approche multifactorielle comme le modèle SCORE, qui tient compte de l'âge et du sexe lors de l'évaluation du risque (GRADE A, forte recommandation).

En pratique clinique, le CT seul ne constitue pas un critère suffisant pour faire la distinction entre les personnes présentant un risque faible ou élevé de développer des maladies coronariennes. Ainsi, pour déterminer les tests lipidiques de l'évaluation des risques, le jury recommande de se baser sur les CT, LDL-C, HDL-C et TG. Beaucoup de laboratoires utilisent la formule de Friedewald pour calculer le LDL-C ( $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$ ) en pratique. Chez les personnes présentant un HDL-C élevé, le CT peut être trompeur. C'est pourquoi les concentrations de HDL-C et de LDL-C doivent être mesurées pour évaluer correctement les risques (GRADE A, forte recommandation).

Les TG représentent un facteur de risque moins puissant que le CT, sauf en cas de syndrome métabolique et de diabète de type 2 (Langlois 2012). Les recommandations conseillent une réduction du C-non HDL (obtenu par CT moins HDL-C) comme cible secondaire de la thérapie lorsque les TG restent élevées ( $\geq 200$  mg/dL) pour tenir compte du potentiel athérogène de toutes les lipoprotéines (GRADE B, faible recommandation).

Des concentrations d'apoB élevées sont associées à un risque cardiovasculaire accru. À l'heure actuelle, les preuves sont insuffisantes pour affirmer qu'une réduction d'apoB induite par des statines peut prévenir significativement les maladies cardiovasculaires par rapport au CT et/ou à un traitement ciblant le LDL-C. Les tests d'apoA1 n'offrent aucune valeur ajoutée par rapport au HDL-C en prédiction du risque cardiovasculaire. Comme pour l'apoB, les tests en laboratoire pour l'apoA1 ne sont pas disponibles pour tous et ne sont donc pas recommandés dans les guides de pratique actuels pour l'évaluation des risques cardiovasculaires (GRADE B, forte recommandation).

La variabilité biologique intra-individuelle des lipides – CT (7%), TG (24%), HDL-C (8%) et LDL-C (8%) – contribue largement à la variabilité totale des tests sériques lipidiques. C'est pour cette raison qu'un profil lipidique chez un patient n'est jamais fiable lorsqu'il se base sur une seule détermination. Pour réduire les effets de variation, il faut au moins 2 échantillons de sang en série à une semaine d'écart ; on prend alors la valeur lipidique moyenne. On recommande d'autres prises de sang lorsque la variation entre les deux résultats est très élevée. Dans les 2 semaines qui précèdent une prise de sang, les patients doivent conserver leur régime habituel et maintenir leur poids stable, mais aussi éviter les efforts physiques intenses. Les tests lipidiques ne peuvent être effectués dans les 8 à 12 semaines qui suivent un infarctus du myocarde aigu, un traumatisme, une opération chirurgicale, une infection aiguë, une maladie inflammatoire ou une grossesse. La prise de sang doit être standardisée (à jeun depuis 12 heures, en position assise).

## 1.2. Quels sont les outils (tests, scores) les plus performants pour l'évaluation de ce risque global pour le médecin généraliste belge ?

### 1.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

#### Évaluation du risque cardiovasculaire et traitement

Pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, chaque recommandation préconise un système spécifique, souvent adapté au risque de la population locale. C'est ainsi qu'on utilise le système SCORE en Europe (ESC 2011 et ESC 2012), les scores de risque basés sur Framingham dans les régions

anglophones, et un nouveau modèle proposé par l'ACC AHA 2013. Étant donné les différences, ces scores seront commentés individuellement ci-dessous.

ESC-EAS 2011	
Qui dépister ?	<p>Hommes adultes <math>\geq 40</math> ans et femmes <math>\geq 50</math> ans ou postménopausées, en particulier en présence de facteurs de risque :</p> <p>=&gt; recherche des facteurs de risque + profil lipidique</p> <p>En outre, tous les patients présentant des signes d'athérosclérose (quel que soit le lit vasculaire touché) sont considérés comme étant à haut risque, quel que soit leur âge :</p> <p>=&gt; profil lipidique</p> <p>Patients demandeurs Patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque Les patients socialement défavorisés nécessitent une attention particulière (ESC 2012)</p>
Labo ?	<p>CT pour l'évaluation du risque via SCORE</p> <p>LDL-C : analyse lipidique de base pour le dépistage et l'évaluation du risque</p> <p>TG pour des informations complémentaires</p> <p>Le HDL-C est un puissant facteur de risque et est recommandé pour l'évaluation du risque</p> <p>C non-HDL : marqueur alternatif</p> <p>Autres : marqueurs alternatifs, utiles dans des cas spécifiques</p>
Comment dépister ?	<p>a) Évaluation a priori</p> <p>Risque très élevé à élevé : AVC connu, diabète de type 2 ou diabète de type 1 avec micro-albuminurie, degré très élevé de facteurs individuels, néphropathie chronique</p> <p>Chez tous les autres patients, le risque cardiovasculaire global doit être évalué via <b>SCORE</b>.</p> <p>b) Stratification complémentaire du risque (ESC 2011)</p> <p><b>Risque très élevé</b> : SCORE <math>&gt; 10\%</math> à 10 ans Maladie cardiovasculaire (MCV) documentée, IM, syndrome coronarien aigu (SCA), revascularisation coronaire, AVC ischémique, artériopathie périphérique Diabète de type 2, diabète de type 1 avec lésions organiques Néphropathies chroniques avec DFG <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <b>Cible</b> : LDL-C <math>&lt; 70</math> mg/dL et/ou réduction de 50% du LDL-C</p> <p><b>Risque élevé</b> : SCORE 5 à 10% à 10 ans Facteurs de risque individuels très marqués (p. ex. dyslipidémie familiale, hypertension sévère) <b>Cible</b> : LDL-C <math>&lt; 100</math> mg/dL</p> <p><b>Risque modéré</b> : SCORE <math>&gt; 1\%</math> et <math>&lt; 5\%</math> à 10 ans (à moduler en fonction d'une obésité éventuelle, de l'exercice physique, d'une prédisposition familiale...) <b>Cible</b> : LDL-C <math>&lt; 115</math> mg/dL</p> <p><b>Risque faible</b> : SCORE <math>&lt; 1\%</math></p>



	<p>Stratification du risque (ESC 2012) :</p> <p><b>Risque très élevé :</b> Maladie cardiovasculaire établie, infarctus myocardique, SCA, revascularisation coronaire et autres revascularisations artérielles, AVC ischémique, artériopathie périphérique Diabète avec un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire ou lésions organiques Néphropathie chronique sévère (DFG &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) SCORE ≥10% <b>Cible :</b> LDL-C &lt; 70 mg/dL ou au moins 50% de réduction du LDL-C</p> <p><b>Risque élevé :</b> Facteurs individuels marqués (dyslipidémie familiale, hypertension sévère) Diabète sans facteurs de risque cardiovasculaire ou lésions organiques Néphropathies modérées (DFG 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). SCORE ≥5% et &lt; 10% à 10 ans <b>Cible :</b> LDL-C &lt; 100 mg/dL</p> <p><b>Risque modéré :</b> SCORE ≥ 1% et &lt; 5% à 10 ans <b>Cible :</b> CT &lt; 190 mg/dL et LDL-C &lt; 115 mg/dL</p> <p><b>Risque faible :</b> SCORE &lt; 1% et pas de facteurs déplaçant le risque vers un risque modéré <b>Cible :</b> CT &lt; 190 mg/dL et LDL-C &lt; 115 mg/dL</p>
--	--

AACE 2012	
Qui dépister ?	<p>Adultes jeunes (hommes de 20-45 ans ; femmes de 20-55 ans) : recherche d'une dyslipidémie tous les 5 ans dans le cadre de l'évaluation du risque global Adultes d'âge moyen (hommes de 45-65 ans ; femmes de 55-65 ans) : recherche d'une dyslipidémie tous les 1 à 2 ans Sujets âgés (&gt; 65 ans) : recherche d'une dyslipidémie chaque année ; bilan lipidique complet en cas de facteurs de risque multiples pour les maladies coronariennes (CAD)</p> <p>Tous les patients présentant des antécédents familiaux de CAD prématurées : plus souvent Patients présentant des facteurs de risque pour les CAD : plus souvent Diabétiques : chaque année</p>
Labo ?	<p>Profil lipidique, c.-à-d. CT + LDL-C + TG + HDL-C, à jeun LDL-C : mesuré directement (non calculé), utile chez certains patients à risque HDL-C : à recommander, synergie avec d'autres facteurs de risque pour un risque accru de CAD s'il est bas ; s'il est élevé, réduction du risque C non-HDL : utile chez certains patients à risque TG : en tant que facteur de risque indépendant Apo B : à recommander chez les patients courant un risque de CAD, pour évaluer l'efficacité du traitement Autres : utiles dans des cas spécifiques</p>
Comment dépister ?	<p>a) Facteurs de risque :</p> <p>Facteurs de risque majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Âge avancé</li> <li>CT sérique élevé</li> <li>C non-HDL élevé</li> <li>LDL-C élevé</li> <li>CAD établies</li> <li>CAD dans la famille</li> <li>Hypertension</li> <li>Diabète</li> <li>Tabagisme</li> </ul>

	<p>Facteurs de risque additionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obésité</li> <li>Antécédents familiaux</li> <li>ApoB élevée</li> <li>Élévation du nombre de particules de LDL</li> <li>LDL petites et denses</li> <li>Hypertriglycéridémie à jeun/postprandiale</li> <li>Syndrome des ovaires polykystiques</li> <li>Triade dyslipidémique</li> </ul> <p>Facteurs de risque non traditionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Marqueurs inflammatoires</li> <li>Protéine C-réactive ultrasensible (CRP)</li> <li>Phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2)</li> <li>lipoprotéine(a)</li> <li>Hyperhomocystéinémie</li> <li>Hyperuricémie</li> </ul> <p>b) Déterminer le risque à 10 ans avec le <b><u>Framingham Risk Assessment Tool</u></b> ou le <b><u>Reynolds Risk Score</u></b> (meilleur chez les femmes)</p> <p>c) Risque lié aux lipides :</p> <p>Optimal/presque optimal – limite – risque élevé Si le HDL-C est &gt; 60 mg/dL, on peut enlever 1 facteur de risque du profil de risque global.</p> <p><b>Cible :</b> CT &lt; 200 mg/dL, LDL-C &lt; 100 mg/dL ou &lt; 70 mg/dL en cas de risque très élevé HDL-C &gt; 40 mg/dL C non-HDL : 30 en plus du LDL-C cible TG &lt; 150 mg/dL Apo B &lt; 90 mg/dL en cas de risque de CAD ou &lt; 80 mg/dL en cas de CAD établie</p>
--	--

UMHS 2012	
Qui dépister ?	<p>Hommes de 20-35 ans uniquement si risque accru de maladie coronarienne</p> <p>Hommes à partir de 35 ans</p> <p>Femmes uniquement si risque accru de maladie coronarienne</p> <p>Répéter le dépistage tous les 5 ans en cas de normolipidémie</p> <p>Patients atteints de maladie coronarienne ou d'une autre affection vasculaire, de diabète ou ayant un score Framingham à 10 ans &gt; 20%</p>
Labo ?	<p>Prévention primaire : profil lipidique, de préférence à jeun</p> <p>Prévention secondaire : profil lipidique complet</p>
Comment dépister ?	<p>Prévention primaire :</p> <p>a) Facteurs de risque : Tabagisme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertension</li> <li>HDL-C bas</li> <li>Maladies coronariennes prématurées dans la famille</li> <li>Âge : hommes à partir de 45 ans, femmes à partir de 55 ans</li> </ul> <p>b) Utiliser le <b><u>Framingham Global Risk Score</u></b> à 10 ans</p> <p>c) Stratification du risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Risque faible – cible :</b> LDL-C &lt; 160 mg/dL</li> <li><b>Risque modéré – cible :</b> LDL-C &lt; 130 mg/dL</li> <li><b>Risque modéré-élevé – cible :</b> LDL-C &lt; 100 mg/dL</li> </ul>

	<p>Prévention secondaire :</p> <p>a) Détermination du risque : Élevé      Maladie coronarienne sans risques majeurs</p> <p style="padding-left: 150px;">Très élevé      Maladie coronarienne ou autre atteinte vasculaire athéroscléreuse, association avec un ou plusieurs facteurs de risque majeurs (diabète, tabagisme...) ou un syndrome coronarien aigu</p> <p>b) Stratification du risque :</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>Risque élevé – cible</b> : LDL-C &lt; 100 mg/dL</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>Risque très élevé – cible</b> : LDL-C substantiellement &lt; 100 mg/dL (option 70 mg/dL)</p>
--	---

CCS 2013	
Qui dépister ?	<p>Hommes &gt; 40 ans, femmes &gt; 50 ans ou postménopausées : tous les 3 à 5 ans Plus tôt chez les groupes ethniques courant un risque accru (Asie du Sud, « First Nations » ; remarque : il s'agit d'une recommandation canadienne)</p> <p>Tous les patients présentant des affections qui impliquent un risque (voir ci-dessous), quel que soit leur âge. Patients dont on peut escompter que leur statut de risque se soit modifié.</p> <p>Fréquence : en fonction du score Framingham :            &lt; 5% =&gt; tous les 3 à 5 ans            &gt; 5% =&gt; chaque année</p>
Labo ?	<p>LDL HDL TG non-HDL (sera calculé au départ du profil), glucose eDFG apoB (au lieu du profil lipidique standard) : facultatif rapport albumine/créatinine urinaire : facultatif (si eDFG &lt; 60, hypertension, diabète)</p>
Comment dépister ?	<p>a) Facteurs de risque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tabagisme</li> <li>Diabète</li> <li>Hypertension artérielle</li> <li>Maladies cardiovasculaires prématurées dans la famille</li> <li>Hyperlipidémie dans la famille</li> <li>Dysfonction érectile</li> <li>Néphropathies chroniques</li> <li>Affections inflammatoires</li> <li>Infection par le VIH</li> <li>BPCO</li> <li>Athérosclérose cliniquement démontrée ou anévrisme abdominal</li> <li>Hyperlipidémie cliniquement manifeste</li> <li>Obésité (IMC &gt; 27)</li> </ul> <p>b) Utiliser le <b>Framingham Global Risk Score</b> à 10 ans – calcul et discussion de « l'âge cardiovasculaire » avec le patient.</p>

	<p>c) Stratification du risque :</p> <p><b>Risque faible :</b> pas de composante à haut risque Framingham Risk Score &lt; 10% <b>Cible :</b> min. 50 % de réduction du LDL-C</p> <p><b>Risque intermédiaire :</b> pas de composante à haut risque Framingham Risk Score 10-19% <b>Cible :</b> LDL-C ≤2 mmol/L ou min. 50% de réduction du LDL-C</p> <p><b>Risque élevé:</b> Framingham Risk Score ≥ 20% Atteinte vasculaire clinique Anévrisme de l'aorte abdominale Diabète et âge ≥ 40 ans, ou existant depuis &gt; 15 ans, chez un sujet de ≥ 30 ans, ou avec atteinte microvasculaire Néphropathie chronique Hypertension à haut risque <b>Cible :</b> LDL-C ≤2 mmol/L ou min. 50% de réduction du LDL-C</p>
--	--

ACC AHA 2013 bc	
Qui dépister ?	Voir ACC AHA 2013 cvr
Labo ?	Pas de recommandations spécifiques pour ou contre le LDL-C ou les cibles C non-HDL
Comment dépister ?	<p>a) Voir aussi ACC AHA 2013 cvr</p> <p>b) Échelle : <b>Pooled Cohort Equations</b></p> <p>c) Stratification du risque : classification en 4 groupes :</p> <p>Avec maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (ASCVD) clinique</p> <p>&lt; 75 ans =&gt; statine à dose élevée =&gt; <b>cible</b> : 50% de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p>&gt; 75 ans =&gt; statine à dose modérée =&gt; <b>cible</b> : 30 à 50% de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p>LDL-C &gt; 190 mg/dL ⇒ statine à dose élevée ⇒ <b>cible</b> : 50% de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p>Diabétiques âgés de 40-75 ans avec LDL-C compris entre 70 et 189 mg/dL sans ASCVD clinique ⇒ statine à dose modérée ⇒ <b>cible</b> : 30 à 50% de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p>Sans ASCVD clinique ou diabète, mais avec LDL-C compris entre 70 et 189 mg/dL et un risque d'ASCVD estimé à 10 ans &gt; 7,5% ⇒ statine à dose modérée ou élevée ⇒ <b>cible</b> : 30 à ≥50% de réduction par rapport au départ</p> <p>Remarque : la cible est définie en fonction des attentes, couplées à l'intensité du traitement par statine.</p> <p><b>Statine à dose élevée</b> : ≥50% de réduction du LDL-C par rapport au départ <b>Statine à dose modérée</b> : 30 à 50% de réduction du LDL-C par rapport au départ</p>

ACC AHA 2013 cvr	
Qui dépister ?	<p>Adultes de 20 à 79 ans, sans ASCVD : recherche des facteurs de risque traditionnels. Fréquence : tous les 4 à 6 ans.</p> <p>Adultes de 40 à 79 ans, sans ASCVD : estimation du risque d'ASCVD à 10 ans. Fréquence : tous les 4 à 6 ans.</p>

	Adultes de 20 à 50 ans, sans ASCVD et avec un risque à 10 ans < 7,5% : estimation du risque d'ASCVD à 30 ans.
Labo ?	Voir ACC AHA 2013 bc
Comment dépister ?	<p>a) Facteurs pour la détermination du risque : Âge Sexe HDL-C Tension artérielle systolique Utilisation d'antihypertenseurs Diabète Tabagisme</p> <p><b>b) Pooled Cohort Equations spécifiques du sexe</b>  <a href="http://my.americanheart.org/cvriskscalculator">http://my.americanheart.org/cvriskscalculator</a> et  <a href="http://www.cardiosource.org/scienceand-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx">http://www.cardiosource.org/scienceand-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx</a>.</p>

## 1.2.2. Avis de l'expert : Langlois (Langlois 2014)

### 1.2.2.2. Pour les médecins généralistes belges, quels sont les outils les plus performants (tests, scores) pour évaluer le risque global ?

#### 1.2.2.2.1. Quel modèle de score utiliser ?

On dénombre une multitude de modèles pour évaluer le risque cardiovasculaire : Framingham, SCORE (Systemic COronary Risk Estimation), ASSIGN (du Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Q-RISK, Reynolds Risk Score, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study) et la Pooled Cohorts Equation de l'American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA). Ces scores sont destinés à combiner plusieurs facteurs de risque (âge, sexe, tabagisme, pression artérielle systolique et CT) en une seule mesure quantitative du risque cardiovasculaire, lequel pourra servir lors du choix de mesures préventives. En pratique, ces modèles d'évaluation de risque sont généralement appliqués à des populations comparables à la population au sein de laquelle le modèle a été conçu. Ils doivent toutefois être adaptés et validés pour être utilisés sur d'autres populations et groupes ethniques. Tous les modèles ne conviennent pas à la population européenne.

La Task Force de la Société européenne de Cardiologie (ESC) et la Société européenne d'Athérosclérose (EAS), ainsi que la Belgian Atherosclerosis Society/Lipid Club (BAS/BLC) pour la Belgique favorisent l'usage du système SCORE pour les populations européennes. Le SCORE est fondé sur des données conséquentes, issues de 12 études de cohorte européennes réalisées sur 205.178 patients, avec 7.934 décès cardiovasculaires, données également confirmées par des cohortes individuelles et indépendantes (Catapano 2011). Contrairement au score Framingham et autres modèles qui calculent le risque global de maladies cardiovasculaires mortelles et non mortelles, le SCORE offre uniquement une évaluation du risque de maladies cardiovasculaires mortelles à 10 ans. D'où les valeurs SCORE moins élevées : 5% (SCORE) versus 20% (Framingham) dans le cas de risque élevé. Le diabète sucré n'est pas considéré comme un facteur de risque dans le SCORE, mais les recommandations considèrent le diabète comme l'équivalent de risque le plus élevé (Catapano 2011). Le système permet d'utiliser des tableaux SCORE de risque faible et élevé, lesquels peuvent être adaptés suivant les tendances actuelles en mortalité cardiovasculaire dans les différents pays européens. L'usage du tableau SCORE de risque faible est recommandé notamment pour la Belgique, la France et le Luxembourg. Plusieurs pays (dont la Belgique) ont recalibré le tableau SCORE suivant les statistiques nationales de mortalité et la prévalence des facteurs de risque majeurs (disponible sur le site <http://www.lipidclub.be/>).

#### 1.2.2.2.2. Comment évaluer le risque cardiovasculaire ?

Les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire documentée, de diabète de type 2 ou de diabète de type 1 compliqué et/ou de maladies rénales chroniques sont automatiquement classés

dans la catégorie RISQUE TRÈS ÉLEVÉ et doivent être traités pour tous les facteurs de risque. Pour les autres patients, le modèle SCORE se fonde sur les composants de risque tels que le sexe, l'âge, le tabagisme, le CT et la tension artérielle systolique. C'est très important, parce qu'on observe une augmentation modérée de divers facteurs de risque chez de nombreuses personnes. Combinés, ceux-ci peuvent entraîner des scores de risque étonnamment élevés. Les patients sont donc classés en fonction de leur résultat au SCORE :

**Risque très élevé :**

- Les patients atteints d'une maladie cliniquement déclarée ou athérosclérotique documentée, de diabète de type 2, de diabète de type 1 compliqué (par ex. microalbuminurie) et de maladies rénales chroniques modérées à graves (DFG < 60 mL/minute/1,73m<sup>2</sup>)
- SCORE ≥ 10%

**Risque élevé :**

- Facteur de risque individuel particulièrement fort, comme une dyslipidémie familiale ou une hypertension grave.
- SCORE 5 % à < 10%

**Risque modéré :**

- SCORE 1 % à < 5%
- Ce risque peut être modulé par le HDL-C (voir 1.2.2.2.3.)

**Risque faible :**

SCORE < 1%.

Le modèle SCORE et les autres outils ont toutefois leurs limites : certaines personnes décèdent d'une maladie cardiovasculaire alors qu'elles présentaient un risque faible. D'autres patients sont inutilement alarmés après avoir obtenu une évaluation de risque trop élevée. Prendre en compte d'autres facteurs de risque dans le modèle ou dans des tests supplémentaires est une démarche qui peut aider à détecter ou à confirmer plus précisément un risque réel, mais ce n'est pas toujours le cas. Le risque peut être plus élevé que celui calculé par le SCORE dans les cas suivants :

- Personnes sédentaires ou obèses, surtout celles atteintes d'obésité centrale ou de syndrome métabolique.
- Les personnes possédant un taux de HDL-C faible (< 40 mg/dL pour les hommes et < 45 mg/dL pour les femmes). On conseille de prendre en compte les multiplicateurs HDL du SCORE (voir 1.2.2.2.3.).
- Les patients dont les TG sont > 150 mg/dL à jeun.
- Les personnes asymptomatiques présentant une preuve préclinique d'athérosclérose, par exemple échographie vasculaire de la carotide (augmentation de l'épaisseur intima-media, plaque).
- Les patients dont la fonction rénale est altérée.
- Apparition familiale de maladies cardiovasculaires précoces (hommes < 50 ans, femmes < 60 ans). Si c'est le cas, le risque augmente de **x 2,0** chez les hommes et de **x 1,7** chez les femmes.
- Les personnes souffrant d'hyperhomocystéinémie (> 15 µmol/L) ou d'un taux de Lp(a) élevé (voir 1.2.2.2.10.).
- Les patients dont le LDL-C est normal, mais dont la concentration d'apoB est de 1,20 g/L (phénotype B).
- Les personnes avec syndrome inflammatoire sous-clinique (révélée par une concentration (3-10 mg/L) de protéine C-réactive hautement sensible (hs-CRP)), surtout celles souffrant d'un syndrome métabolique.
- Les personnes issues de **classes sociales défavorisées**. L'importance de la classe sociale dans l'évaluation du risque cardiovasculaire total a bien été démontrée dans le modèle de risque ASSIGN (conçu en Écosse). Celui-ci inclut un indicateur de « déprivation sociale », qui semble être isolé de tous les autres facteurs. La déprivation sociale est le berceau de nombreux autres facteurs de risque. Dans la pratique, on estime que le risque total chez les classes sociales défavorisées est légèrement plus élevé que ce qu'indiquerait le SCORE ou un autre modèle.

Il peut être utile de tenir compte des facteurs ou de multiplicateurs de risque (par ex. HDL-C) chez les patients dont le SCORE indique un « risque modéré » et qui se situent juste sous le seuil critique du risque élevé (5%), par exemple à 4%, surtout pour les personnes qui ne bougent pas assez, qui souffrent d'obésité et/ou qui sont issues de classes sociales défavorisées. À l'inverse, le risque peut être moins élevé qu'indiqué chez les personnes présentant des concentrations de HDL-C très élevées ou des antécédents familiaux de durée de vie très longue. L'évaluation du risque final incombe toutefois au médecin. Le SCORE doit être considéré comme un guide destiné à aider le médecin à planifier des stratégies préventives avec ses patients et à gérer le risque total au lieu des facteurs de risque individuels. Pour chaque patient, les scores de risque doivent être interprétés dans un contexte unique faisant référence aux facteurs de risque sous-jacents, au mode de vie, aux antécédents familiaux, au statut socio-économique et aux facteurs de risque psychosociaux.

#### 1.2.2.2.3. Quand et comment déterminer un risque lié à la dyslipidémie ?

Les indications pour la détermination en laboratoire d'un profil lipidique sont les suivantes : diabète de type 2, maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste, hypertension, tabagisme, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou circonférence abdominale > 94 cm (homme) > 80 (femme), cas familiaux de dyslipidémie et/ou maladie cardiovasculaire précoce, maladie rénale chronique, maladie auto-immune et patients sains > 40 ans (hommes) > 50 ans (femmes).

Les tests lipidiques recommandés pour l'évaluation des risques sont les suivants : CT, LDL-C, HDL-C et TG. En revanche, les choix préventifs et thérapeutiques reposent en grande partie sur le SCORE et les concentrations LDL-C (Catapano 2011).

Le CT seul ne suffit pas. Chez les personnes présentant un HDL-C élevé, le CT peut être trompeur ; c'est pourquoi il est nécessaire de mesurer à la fois les concentrations HDL-C et LDL-C pour une évaluation de risques appropriée. Jusqu'en 2011, des tableaux SCORE alternatifs reprenant le ratio CT /HDL-C étaient disponibles. Les recommandations ESC-EAS de 2011 tiennent compte du HDL-C comme facteur modificateur du SCORE par la publication de 4 tableaux SCORE individuels reprenant 4 concentrations différentes de HDL-C (Catapano 2011). L'effet du HDL-C sur le SCORE peut aussi être déterminé en faisant appel à des **multiplicateurs** de SCORE spécifiques liés au sexe et aux HDL, selon Descamps et coll. (Descamps 2012a) (tableau 7):

**Tableau 7 : multiplicateurs SCORE en fonction du HDL-C et du sexe, à adapter au tableau SCORE calibré pour la Belgique :**

Femme:

HDL range Factor	
(mg/dl)	X
< 23	2,4
≥ 23 < 26	2,2
≥ 26 < 28	2
≥ 28 < 30	1,9
≥ 30 < 33	1,8
≥ 33 < 37	1,7
≥ 37 < 40	1,5
≥ 40 < 43	1,4
≥ 43 < 46	1,3
≥ 46 < 49	1,2
≥ 49 < 53	1,1
≥ 53 < 56	1
≥ 56 < 60	0,9
≥ 60 < 65	0,8
≥ 65 < 69	0,7
≥ 69 < 74	0,6
≥ 74 < 80	0,5
≥ 80	0,4

Homme:

HDL range Factor	
(mg/dl)	X
< 23	1,6
≥ 23 < 27	1,4
≥ 27 < 31	1,3
≥ 31 < 36	1,2
≥ 36 < 41	1,1
≥ 41 < 47	1
≥ 47 < 55	0,9
≥ 55 < 63	0,8
≥ 63 < 72	0,7
≥ 72 < 83	0,6
≥ 83	0,5

#### 1.2.2.2.4. Quand et quels tests supplémentaires réaliser ?

La **dyslipidémie secondaire** et le **syndrome métabolique** (en cas de TG élevées) doivent toujours être exclus. Outre une bonne anamnèse (familiale) et une recherche clinique, les tests en laboratoires sont utiles pour détecter les causes d'hyperlipidémie secondaire, notamment les tests de l'urée, de la créatinine, de l'hormone thyroïdienne (TSH), du glucose, de l'électrophorèse des protéines sériques (pour écarter les paraprotéines monoclonales), de la bilirubine, des enzymes du foie, de l'albumine et une analyse d'urine pour la protéinurie (syndrome néphrotique) et la glucosurie.

On recommande une **détection lipidique familiale** pour les antécédents familiaux en cas de CT très élevé (> 310 mg/dL) et LDL-C > 200 mg/dL (> 135 mg/dL chez les enfants) (Nordestgaard 2013). Les membres de la famille des patients atteints de maladies cardiovasculaires précoces et les enfants de familles souffrant de dyslipidémie héréditaire comme antécédents familiaux présentent un risque élevé de développer une maladie cardiovasculaire et doivent être examinés pour tous les facteurs de risque (apoB et Lp(a) compris) (voir 1.2.2.2.10.).

Dans les cas familiaux de dyslipidémie combinée (CT et TG élevés), la HFC (Hyperlipidémie familiale combinée) constitue souvent une maladie sous-jacente sous-évaluée (prévalence estimée : 1% de la population). La HFC est reconnaissable par la surproduction de particules porteuses d'apoB et est souvent diagnostiquée précisément à l'aide d'un profil lipidique qui inclut les TG et l'apoB (Langlois 2012, Miller 2011).

#### 1.2.2.2.5. Les tests lipidiques sont-ils fiables et standardisés en laboratoire ?

La détermination du CT et des TG est relativement simple et précise, car elle calcule chimiquement la quantité totale de cholestérol et de triglycérides de toutes les lipoprotéines plasmatiques. Le problème se pose lorsqu'il s'agit de distinguer analytiquement les particules et les fractions lipoprotéiniques pour leur quantification sélective. Les méthodes de référence pour la quantification du LDL-C et du HDL-C sont basées sur l'ultracentrifugation (pour distinguer des VLDL et des



chylomicrons) et la précipitation chimique (pour la précipitation des LDL), suivies par une détermination simple du cholestérol dans les fractions sériques restantes. Les laboratoires modernes automatisés utilisent désormais des méthodes « homogènes », qui sont commercialement disponibles depuis les années '90 pour la détermination directe du LDL-C et du HDL-C. Elles ne nécessitent pas d'ultracentrifugation (coûteuse et chronophage) ni de techniques de précipitation.

Contrairement à ce qu'en pensent généralement les médecins, qui estiment que les déterminations de LDL-C et de HDL-C sont standardisées et reproductibles, les données issues des contrôles qualitatifs nationaux montrent que les résultats des tests varient grandement en fonction des méthodes des différents fabricants.

Les fabricants de tests lipidiques certifient et normalisent leurs méthodes par comparaison avec des résultats de tests dans l'un des laboratoires de référence du Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN). Les laboratoires du CRMLN utilisent des procédures de mesure qui sont traçables avec les méthodes de référence CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Ce processus assure que les méthodes produites par les fabricants donnent des résultats traçables avec les méthodes de référence CDC. On constate que la normalisation du CT est généralement considérée comme réussie. Toutefois, il subsiste des inquiétudes quant à l'efficacité de la standardisation des programmes pour le LDL-C et le HDL-C. Une des limites importantes des protocoles de normalisation CDC actuels réside dans le manque d'évaluations et de validations suffisantes pour les échantillons sériques des patients atteints de dyslipidémie. Les méthodes disponibles les plus commercialisées sont validées et certifiées dans le sérum sur des individus sains, mais ne reflètent pas toujours la pratique clinique et la réalité.

La faible fiabilité des méthodes « homogènes » directes est liée à l'hétérogénéité des sous-classes de LDL et HDL, qui diffèrent en dimensions, densité, forme et composition lipidique et apolipoprotéinique. C'est pourquoi il est difficile de mettre au point des méthodes de mesure spécifiques et sélectives. Les méthodes basées sur divers procédés sont capables d'isoler et de quantifier plus ou moins correctement certaines sous-classes de LDL ou HDL, selon la procédure de mesure et les réactifs chimiques utilisés (Langlois 2012). Les erreurs importantes dans les mesures HDL-C et LDL-C, de même que les déviations importantes (> 15%) par rapport à la méthode de référence sont documentées dans le sérum des patients atteints d'hypertriglycéridémie, de dyslipidémie ou de maladies avec composition lipoprotéinique modifiée et remodelage, comme le diabète et l'insuffisance rénale chronique (van Deventer 2011). Ces erreurs donnent lieu à des disparités dans les classifications du risque cardiovasculaire, suivant la méthode qui a été utilisée pour les tests en laboratoire. Même en cas d'hypertriglycéridémie modérée (200-400 mg/dL), pas moins de 20 à 35% des tests LDL-C aboutissent à des classifications erronées par rapport au risque cardiovasculaire associé à la valeur LDL-C « réelle » de la méthode de référence (van Deventer 2011). Les études de simulation avec multiplicateurs HDL de SCORE montrent que les personnes peuvent changer de catégorie de risque lorsqu'on répète les tests HDL-C avec une ou plusieurs autres méthodes. Elles passent par exemple d'un risque modéré à élevé ou vice-versa en sérum dyslipidémique (Langlois 2014a).

#### Conclusion :

- Les profils lipidiques basés sur le LDL-C et le HDL-C doivent être interprétés avec prudence en cas de détermination pour un sérum hypertriglycéridémique, surtout pour les valeurs lipidiques s'approchant du seuil critique (ou de la valeur cible) qui sert de frontière à deux classes de risques. Les erreurs de classification cliniquement pertinentes peuvent survenir lorsque la concentration lipidique « réelle » se trouve dans la tranche souhaitée, mais que la valeur mesurée se situe dans la zone de risque élevé (ou vice-versa). Il en résulte un traitement inutile (et coûteux) ou une absence de traitement approprié.

- Il faut mieux effectuer le suivi des tests lipidiques sous traitement en collaboration avec le même laboratoire, ou un réseau régional de laboratoires travaillant avec une méthodologie de mesure des lipides identique, afin de minimiser les effets de la variabilité des diverses méthodes.

### 1.2.2.2.6. Variation biologique

La variabilité biologique doit être prise en compte lorsqu'on réalise des tests lipidiques pour la classification de risque cardiovasculaire. La variabilité biologique intra-individuelle des lipides – CT (7%), TG (24%), HDL-C (8%) et LDL-C (8%) – contribue grandement à la variabilité totale des tests lipidiques sériques. C'est pourquoi un profil lipidique réalisé sur une seule détermination n'est pas toujours fiable chez un patient.

Pour réduire les effets de cette variation, il faut au moins 2 échantillons de sang en série à une semaine d'écart ; on prend alors la valeur lipidique moyenne. On recommande d'autres prises de sang lorsque la variation entre les deux résultats est très élevée. Dans les 2 semaines qui précèdent une prise de sang, les patients doivent conserver leur régime habituel et maintenir leur poids stable, mais aussi éviter les efforts physiques intenses. Les tests lipidiques ne peuvent être effectués dans les 8 à 12 semaines qui suivent un infarctus du myocarde aigu, un traumatisme, une opération chirurgicale, une infection aiguë, une maladie inflammatoire ou une grossesse. La prise de sang doit être standardisée (à jeun depuis 12 heures, en position assise).

### 1.2.2.2.7. Cible thérapeutique primaire : LDL-C

Le choix des mesures préventives s'opère en fonction du SCORE et du LDL-C. Pour toutes les catégories de risque, on conseille d'adapter son mode de vie et son alimentation. Les hypolipémiants (statines) sont conseillés en cas de LDL-C  $\geq$  70 mg/dL (chez les patients à risque très élevé) et LDL-C  $\geq$  100 mg/dL (chez les patients à risque élevé).

Le LDL-C est la cible primaire et est mesuré au début et lors du suivi du traitement (Catapano 2011). Par extrapolation des données disponibles issues des méta-analyses, une valeur cible absolue LDL-C de  $<$  70 mg/dL (soit une réduction relative d'au moins 50%) semble être la plus efficace pour la réduction de risque cardiovasculaire chez les patients à risque très élevé. Chez les individus à risque élevé, la valeur cible est, dans les recommandations européennes, de  $<$  100 mg/dL (tableau 8) et  $<$  115 mg/dL chez les patients à risque modéré (voir le § 1.2.3.2. Cibles thérapeutiques, et le § 2.4.3. Conclusion du jury).

**Tableau 8 :** Valeurs cibles primaire (LDL-C) et secondaire en fonction du SCORE

SCORE	LDL-C mg/dL (mmol/L)	C-Non HDL mg/dL (mmol/L)	ApoB mg/dL (g/L)
Risque très élevé	$<$ 70 (1,8)	$<$ 100 (2,6)	$<$ 80 (0,8)
Risque élevé	$<$ 100 (2,5)	$<$ 130 (3,3)	$<$ 100 (1,0)

Le LDL-C peut être mesuré directement, mais dans la plupart des laboratoires, il est déterminé au moyen de la formule de Friedewald : en mg/dL :

**cholestérol LDL = cholestérol total – cholestérol HDL – cholestérol VLDL (= triglycérides/5)**

Comme le test direct de LDL-C, le calcul du LDL-C a aussi ses limites. La formule de Friedewald inclut les composants IDL et Lp(a) cholestérol, et part d'un ratio constant VLDL triglycérides/cholestérol, avec absence de chylomicrons et absence de quantités résiduelles (remnants) excessives de lipoprotéines. La formule est précise dans le sérum avec un TG  $<$  200 mg/dL, mais le calcul est de moins en moins précis en cas de concentrations TG comprises entre 200 et 400 mg/dL. Le calcul est inexact en cas de TG  $>$  400 mg/dL, de prise de sang non à jeun, de chylomicronémie ou de rares cas de dyslipoprotéinémie de type III (restes de VLDL). L'erreur provient d'un ratio triglycérides/cholestérol variable dans les lipoprotéines riches en TG (VLDL et chylomicrons), ratio augmentant en fonction de la sévérité de l'hypertriglycéridémie. La formule surestime alors le cholestérol VLDL (=TG/5) et sous-estime le LDL-C (Langlois 2012).

Comme le calcul dépend des déterminations de trois mesures de laboratoires (TG, CT et HDL-C), les erreurs de mesures des trois tests s'accumulent. Les problèmes découlant des méthodes directes de HDL-C inquiètent les spécialistes des laboratoires quant à la fiabilité du LDL-C calculé. Par ailleurs, le LDL-C calculé ne correspond pas toujours au LDL-C mesuré. Des mesures HDL-C inexactes en cas d'hypertriglycéridémie peuvent donc influencer également l'option thérapeutique basée sur un calcul de LDL-C. Les associations de risque du HDL-C et du LDL-C sont inversées et l'erreur est réciproque : un HDL-C faussement élevé conduit à un LDL-C faussement bas (double sous-estimation du risque).

Conclusion : à l'instar du LDL-C direct, le LDL-C calculé n'est pas fiable en cas d'hypertriglycéridémie (invalide en cas de TG > 400 mg/dL). On conseille donc d'utiliser des cibles secondaires (C-non HDL ou apoB) pour le suivi des patients atteints d'hypertriglycéridémie.

#### **1.2.2.2.8. Cible thérapeutique secondaire : C-non HDL ou apoB ?**

##### **1.2.2.2.8.1 C-non HDL**

Le C-non HDL (qu'on obtient simplement par la formule CT moins HDL-C) reflète le cholestérol en LDL, IDL, VLDL et Lp(a). Contrairement au LDL-C calculé, la formule reste valable en cas de TG > 400 mg/dL. C'est pourquoi le C-non HDL constitue un marqueur plus pratique que le LDL-C calculé chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie, alors que le LDL-C n'est pas toujours disponible (formule de Friedewald invalide). Tout comme l'apoB, le C-non HDL représente un marqueur de toutes les lipoprotéines athérogènes plasmatiques, mais il est peu onéreux et sa disponibilité est plus grande dans les tests de laboratoire que l'apoB.

Les guides de pratique conseillent une surveillance C-non HDL comme cible secondaire en thérapie lorsque la valeur cible primaire de LDL-C a été atteinte, mais que le TG reste élevé ( $\geq 200$  mg/dL) chez les patients atteints de dyslipidémie combinée, de diabète de type 2, de syndrome métabolique ou de maladies rénales chroniques (Catapano 2011). Les valeurs cibles recommandées pour le C-non HDL sont arbitrairement fixées à 30 mg/dL de plus que les valeurs cibles LDL. Cette valeur correspond au cholestérol VLDL (=TG/5) associé avec une valeur cible TG de 150 mg/dL. Ainsi, une cible de C-non HDL de < 130 mg/dL équivaut à une cible LDL-C de < 100 mg/dL pour les personnes présentant un risque élevé (tableau 8).

Les erreurs lors des mesures du HDL-C peuvent influencer le calcul du C-non HDL. C'est pourquoi il convient d'interpréter avec prudence les valeurs de LDL-C et de C-non HDL en cas d'hypertriglycéridémie. Les calculs de C-non HDL montrent toutefois une bien meilleure concordance avec la méthode de référence CDC que le LDL-C (mesuré ou calculé), avec seulement 5 à 10% de classifications erronées en risque cardiovasculaire sur base du C-non HDL par rapport à 20 à 35% sur base du LDL-C en sérum dyslipidémique (van Deventer 2011). Une méta-analyse des grands essais randomisés avec les statines montre que le C-non HDL est nettement plus souvent associé au risque d'événements cardiovasculaires graves que le LDL-C et l'apoB (Boekholdt 2012).

##### **1.2.2.2.8.2. ApoB**

L'apoB reflète le NOMBRE de particules athérogènes et doit être considérée comme une cible secondaire dans les cas suivants :

- Les patients qui ont atteint leur cible primaire de LDL-C, mais qui présentent toujours une « dyslipidémie athérogène » (HDL faibles, TG élevé), caractérisée par une valeur apoB élevée (> 1,20 g/L) qui reflète un excès de petites particules LDL pauvres en cholestérol ;
- Les individus souffrant d'hypertriglycéridémie grave et pour lesquels les erreurs de laboratoire peuvent entraîner des déterminations de LDL-C et de C-non HDL erronées.

Du point de vue des spécialistes en mesures de laboratoire, les méthodes pour l'apoB (et l'apoA1) sont supérieures à celles traditionnellement utilisées pour les déterminations de LDL et de HDL (Langlois 2012). L'apoB (à l'instar de l'apoA1) est une protéine clairement définie et facile à

quantifier, contrairement aux particules complexes de lipoprotéines. La détermination peut être standardisée dans tous les laboratoires internationaux en raison de la disponibilité des méthodes et matériaux de référence OMS internationaux. Les résultats de mesure sont donc précis et reproductibles. Le prix d'un seul marqueur (apoB) est comparable à celui d'un profil lipidique traditionnel pour quatre marqueurs (CT, TG, HDL-C, LDL-C). Ainsi, même si le profil lipidique complet demeure essentiel pour le diagnostic initial et pour la classification de risque, le suivi des patients dyslipidémiques est donc plus simple, et moins cher si on mesure seulement l'apoB. Les méta-analyses des essais randomisés (Boekholdt 2012, Sniderman 2011, Thanassoulis 2014, Robinson 2012) mettent toutefois en avant un inconvénient clinique, à savoir le manque de preuves pertinentes suffisantes démontrant la valeur ajoutée de l'apoB par rapport au LDL-C, ou par rapport au C-non HDL. Par ailleurs, du point de vue pratique, les tests apoB et apoA1 ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires cliniques, en raison des différences entre les politiques de remboursement dans chaque pays. Dans la nomenclature belge pour la biologie clinique, les tests apoB et apoA1 sont remboursés par l'INAMI, mais pas en combinaison avec le LDL-C et le HDL-C (règle de cumul). Dans une multitude d'autres pays, il n'est pas réaliste de tester les apolipoprotéines à cause de l'absence de remboursement ; dans ces pays, le simple calcul du C-non HDL représente une alternative gratuite et viable à l'apoB comme cible secondaire.

#### Conclusion :

La détermination de l'apoB offre un résultat de mesure plus précis et normalisé dans tous les laboratoires, mais nous manquons actuellement de preuves cliniques pertinentes suffisantes concernant l'efficacité en termes de coût et la valeur ajoutée de l'apoB en tant que cible secondaire par rapport à la cible de C-non HDL calculé, calcul qui est gratuite.

#### **1.2.2.2.9. Hypertriglycéridémie**

Le degré d'hypertriglycéridémie (« faible », « modéré » ou « grave ») peut servir de guide dans le choix des options diagnostiques et thérapeutiques sur base du SCORE et du LDL-C.

- Pour la prise en charge d'un taux de TG marginalement accru, soit 150-199 mg/dL ou « hypertriglycéridémie faible », c'est **le mode de vie qui doit être modifié** en priorité.
- En cas « d'hypertriglycéridémie modérée », soit 200-499 mg/dL, le **C-non HDL ou l'apoB** doivent être considérés comme **des cibles secondaires** du traitement après le LDL-C. Outre une modification du mode de vie, on peut aussi conseiller une intervention pharmacologique pour atteindre les valeurs cibles de C-non HDL ou d'apoB chez les patients à risque élevé, notamment en commençant ou en intensifiant un traitement par statines ou en association avec d'autres médicaments, comme les fibrates (Catapano 2011).
- En cas « d'hypertriglycéridémie sévère », soit  $\geq 500$  mg/dL, l'objectif initial est **d'empêcher une pancréatite** en réduisant le TG. Il devient urgent pour des valeurs  $> 1.000$  mg/dL !
- Les causes d'une hypertriglycéridémie secondaire et du **syndrome métabolique** doivent encore être déterminées et/ou écartées. Les patients dont les TG sont  $> 2.000$  mg/dL à jeun présentent presque toujours une cause génétique de dyslipoprotéinémie secondaire (Langlois 2012, Miller 2011).

#### **1.2.2.2.10. Lipoprotéine (a)**

La Lp(a) est une particule LDL riche en cholestérol avec une molécule apoB à laquelle est liée une protéine supplémentaire, l'apolipoprotéine(a) (Nordestgaard 2010). L'apolipoprotéine(a) présente des structures moléculaires en « kringle » qui ressemblent beaucoup au plasminogène. Le kringle 4 de type 2 est présent en de multiples copies répétées qui varient entre 2 et  $> 40$ , selon l'isoforme apo(a) (Nordestgaard 2010).

Des concentrations élevées de Lp(a) sont héréditaires et identifient les personnes présentant une prédisposition génétique pour les maladies cardiovasculaires athérotrombotiques (Nordestgaard 2010), surtout lorsque le LDL-C et la Lp(a) sont tous les deux élevés. Il s'agit d'un effet synergique puissant, qui constitue un argument pour recommander des tests Lp(a) chez les patients à risque modéré dont le LDL-C est élevé. Le risque peut s'avérer plus grand que le laissait présager le SCORE

chez les personnes à Lp(a) élevée. Il est conseillé de tester la Lp(a) des personnes souffrant de maladies cardiovasculaires précoces, les patients à risque modéré présentant des cas familiaux de maladie cardiovasculaire précoce et/ou une Lp(a) élevée, ou en cas de maladie cardiovasculaire récurrente sous thérapie aux statines (Nordestgaard 2010). On conseille une thérapie plus intensive orientée LDL-C pour les patients à Lp(a) élevée. Après la réduction du LDL-C, on recommande donc une valeur cible de Lp(a) < 50 mg/dL comme priorité secondaire (Nordestgaard 2010).

La concentration Lp(a) ne doit être mesurée qu'une seule fois ; il ne faut répéter la détermination que pour évaluer la réponse thérapeutique en cas de traitement pour Lp(a) élevée. Les variations dans le nombre de structures répétées des kringles d'apo(a) peuvent influencer le résultat de la mesure ; on recommande aux laboratoires d'utiliser les méthodes Lp(a) récemment disponibles, lesquelles sont indépendantes des mesures apo(a).

### 1.2.3. Conclusion du jury

#### 1.2.3.1. Comment évaluer le risque cardiovasculaire ?

Il existe de nombreux modèles d'évaluation de risques. Ces scores tiennent compte de multiples facteurs de risque (tabagisme, pression artérielle systolique et CT), associés à l'âge et au sexe, et les combinent dans une mesure unique et quantitative du risque cardiovasculaire. La Task Force de la Société européenne de Cardiologie (ESC) et la Société européenne d'Athérosclérose (EAS), ainsi que la Belgian Atherosclerosis Society/Lipid Club (BAS/BLC) pour la Belgique favorisent l'usage du **système SCORE** pour les populations européennes (estimation d'un risque à 10 ans de maladie cardiovasculaire mortelle) (voir page 40).

L'évaluation du risque final incombe toutefois au médecin. Le SCORE doit être considéré comme un guide destiné à aider le médecin à planifier des stratégies préventives avec ses patients et à gérer le risque total au lieu des facteurs de risque individuels (exemple : diabète, maladies rénales, etc.). Pour chaque patient, les scores de risque doivent être interprétés dans un contexte unique faisant référence aux facteurs de risque sous-jacents, au mode de vie, aux antécédents familiaux, au statut socio-économique et aux facteurs de risque psychosociaux.

On retrouve une application de ces principes dans le système de score belge de **Domus Medica (2007)** (voir page 41). Il s'agit d'un algorithme de dépistage pour le risque cardiovasculaire de première ligne. Le médecin se base ainsi sur 6 paramètres pour poser son diagnostic : À=âge, B=pression artérielle, C=tabagisme, D=diabète, E=antécédents cardiovasculaires personnels, F=antécédents familiaux cardiovasculaires. Il peut ainsi déterminer s'il existe un risque très élevé (positif D et E), un risque faible (aucun paramètre positif), si le tabagisme constitue le seul problème (C uniquement) ou si le risque doit être mesuré au moyen du SCORE (A, B et/ou F positifs). Ce n'est que dans ce dernier cas qu'il est utile de contrôler les lipides.

#### 1.2.3.2. Cibles thérapeutiques

Certains guides de pratique mentionnent des valeurs-cibles de LDL-C afin de déterminer si la dose du traitement avec statines doit être augmentée ou pas. Ces valeurs-cibles varient fortement selon les guides de pratique et ne sont pas basées sur des preuves solides. Le jury estime qu'il n'est pas nécessaire de viser des valeurs-cibles prédéfinies.

#### 1.2.3.3. Hypertriglycéridémie

Le degré d'hypertriglycéridémie peut orienter le choix en matière d'options diagnostiques et thérapeutiques sur base du SCORE et du LDL-C (GRADE A, forte recommandation).

- Hypertriglycéridémie faible (150-199 mg/dL) : dans un premier temps, on change en priorité de mode de vie.
- Hypertriglycéridémie modérée (200-499 mg/dL) : Outre une modification du mode de vie, on peut aussi conseiller une intervention pharmacologique chez les patients à risque élevé.

- Hypertriglycéridémie sévère ( $\geq 500$  mg/dL) : l'objectif initial est d'empêcher une pancréatite.
- Les causes de l'hypertriglycéridémie secondaire et du syndrome métabolique doivent encore être déterminées et/ou écartées.

Tableau de risque SCORE adapté à la Belgique (Femmes)

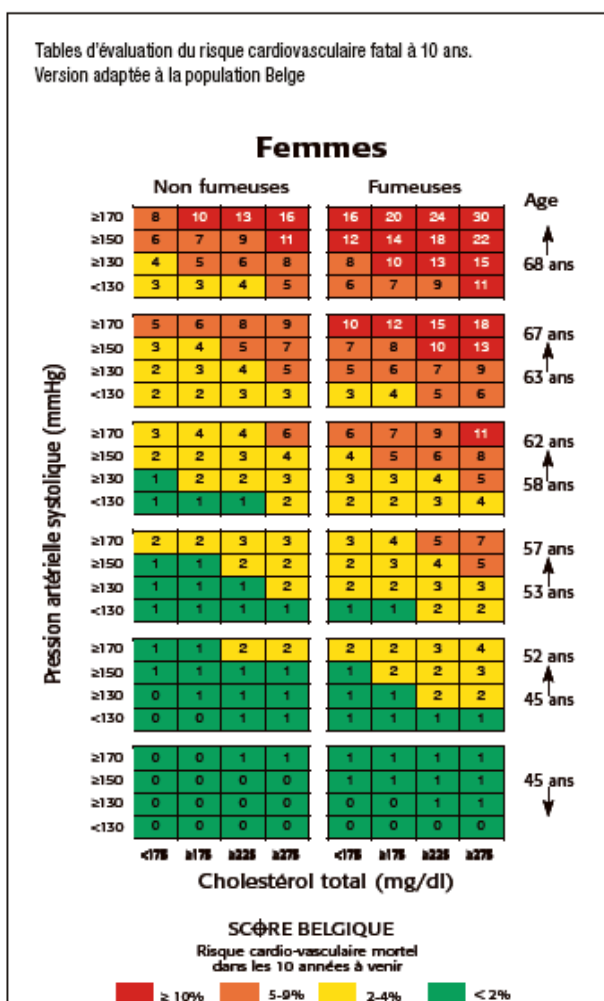
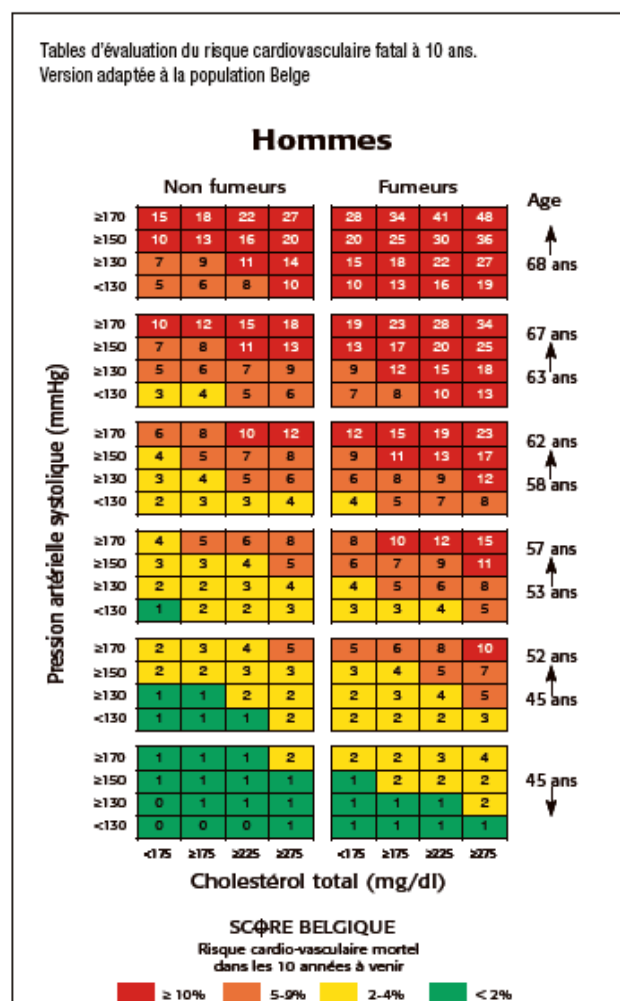
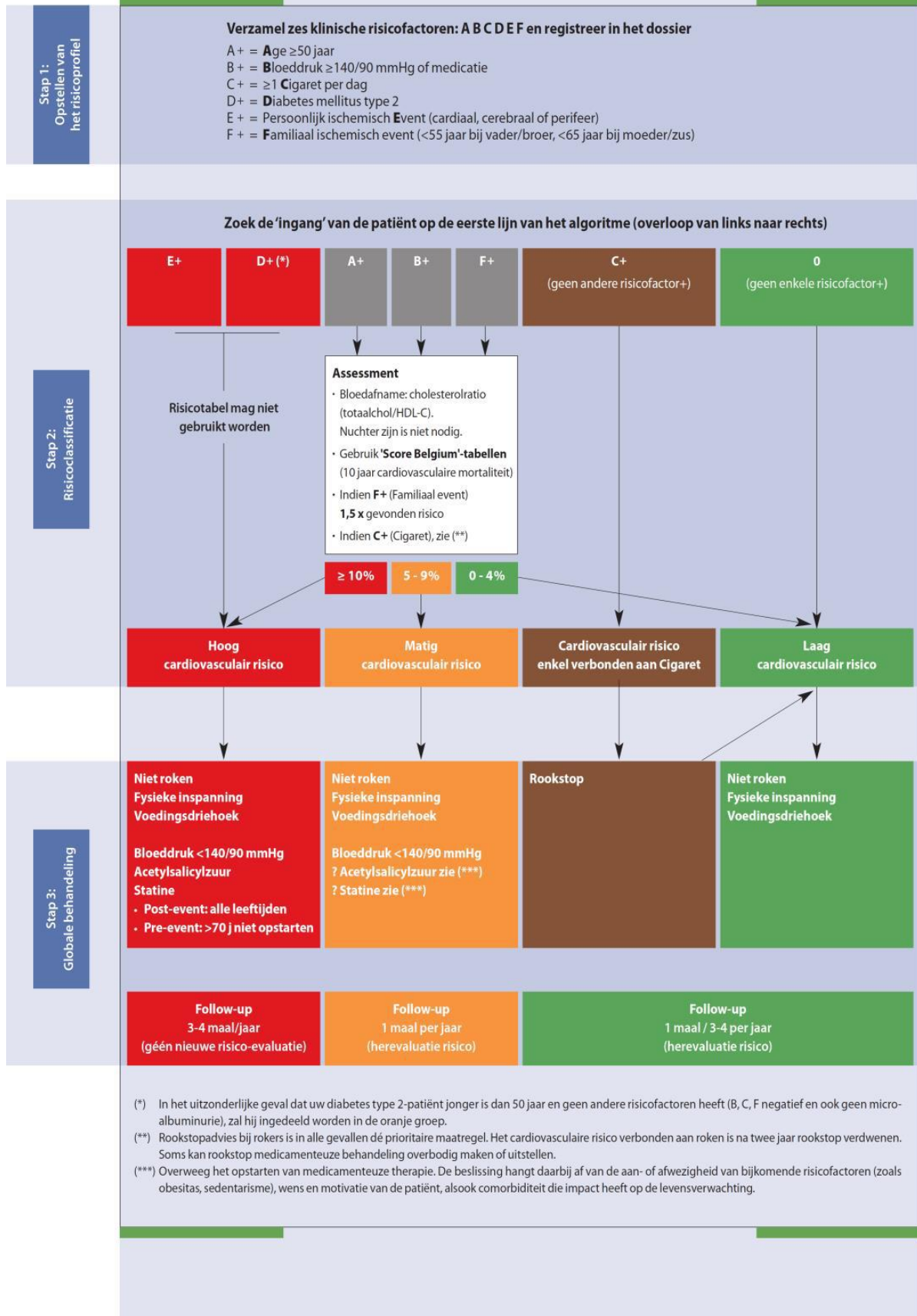


Tableau de risque SCORE adapté à la Belgique (Hommes)



## Cardiovasculair algoritme bij elke persoon tussen 40 en 75 jaar



## 2. Efficacité des statines et d'autres hypolipidémiants pour la diminution du risque cardiovasculaire

### 2.1. Quelle est l'efficacité des statines en termes de prévention d'événements cardiovasculaires dans la population générale (c.à.d. hors sous-populations particulières abordées au point 4), en fonction du risque cardiovasculaire avant traitement ?

#### 2.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

##### 2.1.1.1. Que disent les études?

###### 2.1.1.1.1. CTT 2012 méta-analyse sur des données de patients individuels

Les résultats suivants émanent d'une méta-analyse reposant sur des données de patients individuels incluant toutes les études publiées ou menées après 1995. Les études incluses comparent une statine à un placebo ou une statine à forte dose par rapport à une statine à faible dose. La description de la stratégie de recherche ne précise pas le mode de recherche appliqué pour trouver, dans la littérature, toutes les études admissibles. Les auteurs (Cholesterol Treatment Trialists : CTT) ont précédemment publié des travaux reposant sur la même méthodologie. Les critères d'évaluation sont rapportés pour la population globale, ainsi que pour des sous-groupes basés sur le risque à 5 ans, évalué à l'inclusion, d'un (premier) événement vasculaire majeur (EVM ; événements vasculaires majeurs = événements coronariens majeurs, accidents vasculaires cérébraux ou revascularisations coronaires). La raison pour laquelle les revascularisations coronaires ont été incluses dans cette définition n'est pas claire. Cinq catégories de risque ont été définies : risque < 5% ; risque ≥ 5% à < 10% ; risque ≥ 10% à < 20% ; risque ≥ 20% à < 30% et risque ≥ 30% de développer un événement vasculaire majeur au cours des 5 prochaines années.

Afin de calculer pour chaque patient individuel ce risque d'EVM à 5 ans, les auteurs ont développé une méthode de calcul statistique basée sur le nombre d'événements dans le groupe contrôle des études, sur les caractéristiques de base du patient et sur le facteur 'temps'. En vue de contrôler la précision de ce modèle de calcul, ils ont comparé le nombre d'EVM estimés au nombre d'EVM observés dans les différentes études. Il en ressort que leur modèle prédit adéquatement les EVM. L'analyse de sous-groupes selon les divers risques d'EVM n'avait pas été mentionnée dans le protocole original du CTT. Raison pour laquelle il est sans doute prudent de considérer ces résultats comme générant une hypothèse.

Les auteurs ont rapporté tous les critères d'évaluation ajustés pour une réponse LDL sélectionnée comme étant une réduction de 1 mmol/L. Ceci complique l'interprétation. Tous les patients repris dans les études incluses n'ont pas nécessairement atteint cette réduction de 1 mmol/L (en particulier dans les études comparant la dose élevée à la faible dose). De plus, il est impossible de prédire la diminution du LDL sous l'effet du traitement par statine chez un patient donné.

Malheureusement, la majorité des analyses rapportées concernent à la fois les études contrôlées par placebo et les études comparant une statine à forte et à faible dose. Cette situation limite l'interprétation des résultats par le groupe bibliographique. Ce n'est que dans les annexes que le groupe bibliographique trouve des analyses séparées pour les 22 études contrôlées par placebo et pour les 5 études comparant une dose élevée avec une faible dose. Dans leur publication antérieure, les auteurs avaient bien rapporté de façon séparée les études contrôlées par placebo et les études comparant une dose élevée à une dose faible, et ce, pour tous les critères d'évaluation ; ils avaient



également rapporté les risques relatifs non ajustés ainsi que le risque relatif par mmol/l de diminution du LDL-C. Il s'agissait là d'une approche nettement préférable.

Dans la mesure du possible, le groupe bibliographique a choisi de rapporter les résultats des analyses séparées pour la comparaison contre placebo. Pour les critères d'évaluation pour lesquels ces données ne sont pas disponibles, les résultats de l'analyse combinée (études contrôlées par placebo combinées aux études comparant une dose élevée à une dose faible de statine) sont rapportés.

#### 2.1.1.1.1.1. Statine versus placebo

<b>Statin versus placebo in an overall population and in subgroups according to baseline risk</b>
---

Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012
---

Une réduction statistiquement significative<sup>10</sup> des événements vasculaires majeurs a été observée dans la population sous statine, en comparaison avec le placebo. Cette réduction est statistiquement significative pour tous les groupes de risque.

*GRADE: not applied*

Une réduction statistiquement significative<sup>11</sup> des événements coronariens majeurs a été observée dans la population sous statine, en comparaison avec le placebo. Cette réduction est statistiquement significative pour tous les groupes de risque.

*GRADE: not applied*

Une réduction statistiquement significative<sup>11</sup> du nombre total d'AVC a été observée dans la population sous statine, en comparaison avec le placebo. Toutefois, cette réduction n'est PAS significative dans les sous-groupes avec stratification du risque < 5% et ≥ 20%.

*GRADE: not applied*

#### 2.1.1.1.1.2. Statine ou statine à forte dose versus placebo ou statine à faible dose

<b>Statin versus placebo or higher dose statin versus lower dose in an overall population and in subgroups according to baseline risk or according to previous vascular disease</b>
---

Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012
---

Une réduction statistiquement significative<sup>11</sup> de la mortalité toutes causes confondues a été observée avec le traitement par statine par rapport aux traitements par placebo ou par statine à faible dose. Une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues est également observée dans les 3 catégories à plus haut risque d'EVM, mais pas dans les 2 catégories de risque les plus faibles d'EVM.

Chez les patients sans maladie vasculaire, la mortalité toutes causes confondues est aussi significativement plus faible sous traitement par statine par rapport aux traitements par placebo ou par statine à faible dose. Lorsque cette population est divisée en sous-groupes en fonction du risque d'EVM à 5 ans, une différence statistiquement significative n'est observée que dans la catégorie de risque comprise entre ≥ 5% et < 10%.

Chez les patients atteints d'une maladie vasculaire, la mortalité toutes causes confondues est significativement plus faible sous traitement par statine par rapport aux traitements par placebo ou par statine à faible dose. Lorsque cette population est divisée en sous-groupes en fonction du risque d'EVM à 5 ans, une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues n'est observée que dans les 2 groupes ayant le risque le plus élevé.

*GRADE: not applied*

<sup>10</sup> par réduction de 1,0 mmol/L du LDL-cholestérol

On observe une réduction statistiquement significative<sup>11</sup> de la mortalité vasculaire sous traitement par statine par rapport au placebo ou au traitement par statine à faible dose dans la population globale de l'étude. Une réduction statistiquement significative de la mortalité vasculaire est également observée dans les 3 catégories à plus haut risque d'EVM, mais pas dans les 2 catégories de risque les plus faibles d'EVM.

Chez les patients sans maladie vasculaire, la mortalité vasculaire est aussi significativement plus faible sous traitement par statine que sous placebo ou sous traitement par statine à faible dose. Lorsque cette population est divisée en sous-groupes en fonction du risque d'EVM à 5 ans, aucune différence statistiquement significative des taux de mortalité toutes causes confondues n'est observée dans aucun groupe de risque.

Chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire, la mortalité vasculaire est significativement plus faible sous traitement par statine que sous placebo ou sous traitement par statine à faible dose. Lorsque cette population est divisée en sous-groupes en fonction du risque d'EVM à 5 ans, une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues n'est observée que dans les 2 groupes ayant le risque le plus élevé.

*GRADE: not applied*

#### **2.1.1.1.2. Statine versus placebo en prévention primaire**

Voir également **Introduction** - 6. *Considérations critiques du comité de lecture et du groupe bibliographique* - point 6.1.2. (page 10).

##### **2.1.1.1.2.1. Taylor 2013. Statines versus placebo ou traitement habituel en prévention primaire**

<b>Statin versus placebo or usual care in patients without a history of cardiovascular disease</b>
--

Bibliography: Meta-analysis: Taylor 2013
--

Une revue systématique de la Cochrane Collaboration avec méta-analyse a comparé des statines au placebo en prévention primaire, à savoir chez des patients n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire. Des études incluant  $\leq 10\%$  de patients avec antécédents de maladies cardiovasculaires ont cependant également été incluses. Les populations des études incluses étaient hétérogènes : 14 études incluaient des populations spécifiques (diabétiques, personnes présentant une hypertension, une hyperlipidémie ou une microalbuminurie). Par conséquent, les populations incluses pouvaient avoir un risque de maladie cardiovasculaire considérablement différent à l'entrée dans l'étude. La durée des études incluses variait entre 1 et 5,3 ans.

Les auteurs attirent l'attention sur le fait que 47% des patients dans leur méta-analyse sont issus de 3 essais auxquels il a été mis fin prématurément en raison d'un net bénéfice dans le groupe intervention. Cela pourrait conduire à une surestimation de l'effet.

Un NST pour 5 ans de traitement a été rapporté pour la mortalité toutes causes confondues et pour le nombre total d'événements de maladie coronarienne. Le mode de calcul de ce NST n'est pas clairement établi.

Dans cette population, la mortalité toutes causes confondues et les événements de type maladie coronarienne fatal sont significativement plus bas sous statines que sous placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le nombre total d'événements de maladie cardiovasculaire, le nombre total d'événements de maladie coronarienne et le nombre total d'AVC sont également réduits sous statines par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

<sup>11</sup> Par réduction de 1,0 mmol/L du LDL-cholestérol

L'analyse combinée de deux études ne met pas en évidence de différence statistiquement significative au niveau du risque d'AVC hémorragique.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### **2.1.1.1.2.2. Autres méta-analyses en prévention primaire**

Ces dernières années, plusieurs auteurs ont publié une méta-analyse sur les statines versus placebo en prévention primaire. Le groupe bibliographique a choisi de ne présenter que les deux publications les plus récentes. Le groupe bibliographique décrit brièvement trois autres méta-analyses ci-dessous.

Brugts et coll. 2009 ont recherché des études cliniques randomisées avec des statines versus contrôle ou placebo chez des patients sans maladie cardiovasculaire établie, mais avec des facteurs de risque cardiovasculaire. Pour être incluses, les études doivent compter au moins 80% de patients sans affection cardiovasculaire ou rapporter séparément les données des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire. Pour ce faire, les auteurs des études originales ont été contactés afin d'obtenir les éventuelles données non publiées. Le diabète n'était pas un critère d'exclusion. Le suivi devait avoir une durée d'au moins 1 an et la morbidité et/ou mortalité cardiovasculaires devaient être les critères d'évaluation primaires. Dix études comptant un total de 70.388 participants ont été incluses. Le suivi était en moyenne de 4,1 ans. Ces études ont montré une diminution significative du nombre d'événements coronariens (OR 0,70 ; IC à 95% 0,61-0,81) et cérébrovasculaires (OR 0,81 ; IC à 95% 0,71-0,93) graves et de la mortalité totale (OR 0,88 ; IC à 95% 0,81-0,96) versus placebo. Les résultats étaient les mêmes lorsque les trois essais avec un petit nombre de patients atteints d'une affection cardiovasculaire connue étaient exclus de l'analyse.

Les auteurs ont conclu que l'utilisation de statines chez des personnes qui n'ont pas de maladie cardiovasculaire, mais qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire, est associée à une diminution significative de la mortalité et à une diminution importante de la morbidité cardiovasculaire. Ils font néanmoins remarquer que, malgré le fait qu'il s'agissait en grande partie d'études en prévention primaire, les patients présentaient clairement un risque cardiovasculaire accru, comme en témoignent l'incidence annuelle d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals (respectivement 1,1 et 0,6%), plus élevée que prévu, et une mortalité annuelle de 1,4%. Ces chiffres ne diffèrent pas beaucoup de ceux dans certaines études de prévention secondaire.

Tonelli et coll. 2011 ont inclus des études contrôlées et randomisées avec des statines chez des personnes présentant un risque cardiovasculaire faible (défini comme un risque de mortalité cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal sur 10 ans de moins de 20%, calculé sur base d'une extrapolation du risque observé dans les groupes témoins de chaque étude) avec un suivi d'au moins 6 mois. Les données provenant d'études dans une population mixte (prévention primaire et secondaire) ont été incluses si le risque à 10 ans était inférieur à 20% dans le groupe témoin. Les études réalisées spécifiquement chez des patients diabétiques ont été exclues, mais en revanche, les études chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou souffrant d'insuffisance rénale chronique ont été incluses. Les critères d'évaluation étaient la morbidité cardiovasculaire et la mortalité cardiovasculaire et totale.

Ils ont ainsi identifié 23 études avec un total de 79.495 participants sur un suivi de 2 ans en moyenne. Le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal s'élevait à 6% en moyenne. Des différences significatives entre les statines et le placebo ont été montrées en termes de mortalité totale (RR 0,90 ; IC à 95% 0,84-0,97) et de morbidité coronaire et cardiovasculaire (et quelques autres critères d'évaluation cardiaque) (RR événements coronaires majeurs 0,63; IC à 95% 0,50-0,79), RR événements cérébrovasculaires majeurs 0,83; IC à 95% 0,74-0,93). Le NST pour éviter un décès supplémentaire s'élevait à 239 (le nombre de sujets à traiter était calculé sur base du risque sommé dans les groupes contrôle de toutes les études incluses. La durée du traitement rapportée, semble donc être la durée moyenne des études incluses: 2 ans en moyenne (variant de 0,5 à 5,3 ans). Des analyses de sous-groupes n'ont montré aucune différence pertinente entre les statines dites à forte (high-potency) et à faible (low-potency) puissance.

La conclusion des auteurs est qu'aussi bien les statines à forte puissance que celles à faible puissance sont efficaces pour la prévention de décès et d'affections cardiovasculaires chez des personnes

présentant un risque à 10 ans de décès d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal, dont la plupart n'avaient pas de maladie cardiovasculaire ou de diabète, avec des NST élevés.

Ray et coll. 2010 ont également recherché des études randomisées avec des statines versus placebo ou contrôle chez des patients sans maladie cardiovasculaire établie. Ils se sont uniquement concentrés sur la mortalité totale comme critère d'évaluation primaire. Ils ont aussi demandé et obtenu des données non publiées. Les études dont on ne pouvait pas distinguer les patients en prévention primaire de ceux en prévention secondaire ont été exclues. Le diabète n'était pas un critère d'exclusion.

Ils ont inclus en grande partie les mêmes études que Brugts et coll., mais ont pu obtenir plus de données non publiées, et ainsi inclure 11 études avec un total de 65.229 patients. Le suivi était en moyenne de 3,7 ans. En termes de mortalité totale, les études ont montré une différence à la limite de la signification statistique (RR 0,91 ; IC à 95% 0,83-1,01), entre une statine et un placebo/contrôle, ce qui amène les auteurs à conclure que les statines n'influencent pas la mortalité totale en prévention primaire.

Les auteurs affirment que l'exclusion minutieuse des personnes atteintes d'une affection cardiovasculaire des différentes populations d'étude explique la différence entre leurs résultats et ceux de Brugts et coll. Ils soulignent également la grande différence en termes de diminution du taux de mortalité entre la méta-analyse et la grande étude JUPITER (qui a fourni plus d'un quart des patients dans cette méta-analyse), qui a été interrompue prématurément. Les auteurs suspectent que la diminution de la mortalité dans l'étude JUPITER (20% après 1,9 ans suivi) est surestimée et la conséquence de l'arrêt prématuré de cette étude.

#### 2.1.1.1.3. Statine versus placebo chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT

<b>Statin versus placebo in patients with a history of stroke or TIA</b>
--

Bibliography: Meta-analysis: Manktelow Bradley 2009
---

Une revue systématique de la Cochrane Collaboration avec méta-analyse a comparé des statines à un placebo chez des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT (Accident ischémique transitoire). Dans la plupart des études, un âge limite était imposé : les patients étaient inclus jusqu'à l'âge de 75 ou de 80 ans.

Chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la mortalité toutes causes confondues entre le traitement par statines et le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

La différence entre le traitement par statines et le placebo pour tous les AVC ischémiques ou hémorragiques présente une signification statistique limite.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par statines induit un plus faible risque d'AVC ischémique que le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par statines induit un risque plus élevé d'AVC hémorragique que le placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par statines est associé à un plus faible risque d'événements vasculaires sévères que le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Aucune information n'a été fournie concernant les (autres) effets indésirables.

#### 2.1.1.1.4. Statine versus placebo chez des patients ayant des antécédents de maladie coronarienne

##### Statin versus placebo in patients with coronary heart disease

Bibliography: Meta-analysis Ward 2007

Une revue systématique avec méta-analyse a comparé des statines à un placebo chez des patients présentant une maladie coronarienne à l'entrée de l'étude. L'âge moyen des patients inclus variait entre 49 et 62 ans. La durée de suivi oscillait entre 6 mois (1 étude) et 7,4 ans. La qualité des études incluses était hétérogène : dans la moitié des études, le secret d'attribution ou la randomisation était inadéquat (ou pas clair).

Chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne, les statines réduisent de façon significative la mortalité toutes causes confondues et la mortalité par maladie cardiovasculaire.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'AVC non fatal est réduit avec les statines, comparé au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Dans cette population, les statines réduisent le risque d'apparition ou d'aggravation d'une claudication intermittente par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

#### 2.1.1.1.5. Mortalité toutes causes confondues dans les études observationnelles

##### 2.1.1.1.5.1. Syndrome coronarien aigu

Dans une étude de cohorte prospective (Allonen 2012), 1.969 patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu ont été suivis pendant une durée médiane de 23 mois après leur sortie de l'hôpital. La non-utilisation de la statine prescrite a été associée à un taux de mortalité plus élevé par rapport à l'utilisation régulière de la statine (HR 2,70 ; IC à 95% 1,49-4,90). Aucune correction n'a été effectuée pour d'importants facteurs de confusion (par exemple tabagisme, situation socio-économique...). D'autres facteurs pronostiques peuvent être liés à la non-observance.

##### 2.1.1.1.5.2. Intervention coronarienne percutanée (ICP)

Dans une étude de cohorte prospective (Eindhoven 2012), 5.647 patients ayant subi une ICP ont été suivis pendant une durée médiane de 5 ans. L'utilisation de statines a été associée à un moindre risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à la non-utilisation (11% versus 28% ; HR 0,49 ; IC à 95% 0,40-0,59).

##### 2.1.1.1.5.3. Accident vasculaire cérébral

Dans une étude de cohorte prospective (Makihara 2013), 2.822 patients ayant eu un premier AVC ischémique ont été suivis pendant une durée médiane de 2 ans. L'utilisation de statines (définie comme le traitement par statines à la sortie de l'hôpital) a été associée à un moindre risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à la non-utilisation de statines (patients à qui le médecin n'avait pas prescrit de statines à la sortie de l'hôpital) (HR 0,67 ; IC à 95% 0,50-0,89). Dans une étude de cohorte prospective en population danoise (Palnum 2012), 28.612 patients hospitalisés pour un AVC ont été suivis pendant une durée médiane de 2,7 ans. L'utilisation de statines a été associée à un moindre risque de mortalité par rapport à la non-utilisation de statines (HR 0,45 ; IC à 95% 0,42-0,48).

##### 2.1.1.1.5.4. Population à haut risque

Dans une étude de cohorte prospective latino-américaine (Cantu-Brito 2012), 1.816 patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ont été suivis pendant 4 ans. 87% avaient une athéromatose symptomatique, 13% cumulaient plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire.

L'utilisation de statines au début de l'étude a été associée à un risque réduit de mortalité toutes causes confondues à 4 ans par rapport à la non-utilisation de statines au début de l'étude (HR 0,49 ; IC à 95% 0,36-0,68).

#### **2.1.1.1.5.5. Dyslipidémie**

- Dans une étude de cohorte prospective (Kokkinos 2013) ayant suivi 10.043 vétérans de l'armée américaine souffrant de dyslipidémie pendant une durée médiane de 10 ans, l'utilisation de statines a été associée à un taux réduit de mortalité toutes causes confondues par rapport à la non-utilisation de statines (18,5% versus 27,7%,  $p < 0,0001$ ).

- Dans une étude de cohorte prospective (Lipworth 2013), 67.358 patients ayant eux-mêmes déclaré souffrir d'hypercholestérolémie ont été suivis pendant une durée médiane de 5,6 ans. L'utilisation de statines (auto-déclarée) y a été associée à un moindre risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à la non-utilisation de statines (auto-déclarée), HR 0,86 ; IC à 95% 0,77-0,95.

#### **2.1.1.1.5.6. Méta-analyse d'études observationnelles et examen des biais**

Danaei 2012 a publié une méta-analyse d'études observationnelles sur l'utilisation de statines et la mortalité en prévention primaire et en prévention secondaire. Lors de l'analyse de 4 études portant sur des sujets souffrant d'une maladie cardiovasculaire et comparant les nouveaux utilisateurs aux non-utilisateurs d'une statine, le rapport de hasards (HR) multivarié ajusté sommé de décès était de 0,77 (IC à 95% 0,65-0,91) pour l'utilisation de statines. Le rapport de hasards (HR) était de 0,54 (IC à 95% 0,45-0,66) dans 13 études ayant comparé les sujets qui utilisaient déjà une statine avant l'étude aux non-utilisateurs.

En prévention primaire, le rapport de hasards (HR) sommé de 2 études observationnelles était de 0,80 (IC à 95% 0,63-1,02) pour les nouveaux utilisateurs par rapport aux non-utilisateurs. Les données issues des études portant sur des sujets qui utilisaient déjà une statine avant l'étude n'ont pas été incluses dans la sommation (données insuffisantes).

L'auteur souligne que l'inclusion de sujets qui utilisaient déjà une statine avant l'étude induit un biais.

#### **2.1.1.1.5.7. Conclusion**

Dans les études observationnelles, l'utilisation de statines a été associée à un taux de mortalité réduit. L'amplitude de la diminution du risque ne peut être estimée de manière fiable étant donné la difficulté de corriger pour tous les facteurs de confusion. Il se peut que des facteurs pronostiques associés à la non-utilisation d'une statine aient également une influence sur la mortalité.

#### **2.1.1.1.6. Taux de mortalité en suivi ouvert**

Plusieurs études contrôlées par placebo ont publié les résultats d'un suivi postérieur à l'étude. Après les études, l'utilisation de statines dans les bras de traitement s'est avérée similaire (là où les données sont disponibles).

Dans l'étude **HPS** (Bulbulia 2011), 20.536 patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ont été versés soit dans le groupe 40 mg de simvastatine par jour, soit dans le groupe placebo, et ont été suivis pendant une durée moyenne de 5,3 ans dans le cadre de l'étude. Après l'étude, les patients survivants ont été suivis pendant une durée totale moyenne de 11 ans. Après l'étude, l'utilisation de statines était similaire dans les deux groupes de traitement.

#### **Mortalité**

Durant la période de suivi postérieure à l'étude, les taux de mortalité vasculaire étaient similaires dans les deux groupes de traitement (1.019 [11,5%] versus 1.007 [11,6%] ; RR 0,98 [IC à 95% 0,90-1,07] ;  $p = 0,71$ ), si bien que les bénéfices obtenus en termes de survie pendant l'étude ont été maintenus (selon les auteurs, mais aucun calcul n'est fourni sur le suivi total).

Durant la période de suivi postérieure à l'étude, les taux de mortalité non vasculaire étaient similaires dans les deux groupes de traitement (943 [10,6%] versus 942 [10,9%] ; RR 0,97 [IC à 95% 0,89-1,06] ;  $p = 0,55$ ).

## Cancer

L'incidence d'un premier diagnostic de tout type de cancer (sauf, comme précisé préalablement, le cancer de la peau de type non-mélanome) était similaire pendant toute la période de suivi pendant l'étude et après l'étude (1.749 [17,0%] sous simvastatine versus 1.744 [17,0%] sous placebo ; RR 0,98 [IC à 95% 0,92-1,05] ; p = 0,60).

Dans l'étude **PROSPER** (Lloyd 2013), 5.804 participants âgés de 70 à 82 ans, ayant soit une maladie vasculaire préexistante, soit un risque accru de développer une telle maladie à cause d'un tabagisme, d'une hypertension ou d'un diabète, ont été randomisés pour recevoir 40 mg de pravastatine ou un placebo correspondant. Le suivi durant l'étude était de 3,2 ans. Le suivi total moyen (+ suivi après l'étude) était de 8,6 ans.

## Mortalité

La mortalité toutes causes confondues n'était réduite ni pendant l'étude, ni pendant le suivi total. La mortalité cardiovasculaire était réduite pendant l'étude, mais pas pendant le suivi total.

Dans **ALLHAT** (Margolis 2013), une étude randomisée, multicentrique et contrôlée, les auteurs ont randomisé les participants – dont les caractéristiques étaient : hypertension bien contrôlée, âge de 55 ans ou plus et hypercholestérolémie modérée – pour recevoir de la pravastatine (n = 5.170) ou le traitement habituel sans statine (n = 5.185) pendant 4 à 8 ans, jusqu'à l'arrêt du traitement de l'étude. Après un suivi moyen de 4,8 ans, il n'y avait pas de différence au niveau du critère d'évaluation primaire, à savoir la mortalité toutes causes confondues (HR 0,99 ; IC à 95% 0,89-1,11 ; p = 0,88).

La surveillance passive, vérifiant les décès et les hospitalisations au moyen des bases de données nationales, s'est poursuivie pendant une durée de suivi totale de 8 à 13 ans afin d'établir si les différences en termes de morbi-mortalité persistaient ou si de nouvelles différences apparaissaient.

Les données concernant les traitements pris après l'étude ne sont pas disponibles.

Aucune différence significative n'est apparue au niveau de la mortalité entre la pravastatine et le traitement habituel (HR 0,96 ; IC à 95% 0,89-1,03).

L'étude **ASCOT-LLA** (Sever 2011) a inclus 10 305 patients hypertendus, randomisés pour recevoir 10 mg d'atorvastatine par jour ou un placebo.

Dans les 2 premières années qui ont suivi l'étude (phase ouverte), environ deux tiers des patients qui avaient initialement été versés dans le groupe atorvastatine ou dans le groupe placebo prenaient un traitement hypolipémiant.

Après une période médiane de 11 ans après la randomisation initiale et de 8 ans après la fin de la phase LLA, pendant laquelle la plupart des patients des deux groupes de traitement prenaient des statines, la mortalité toutes causes confondues (n = 520 sous placebo et n = 460 sous atorvastatine) est restée significativement inférieure chez les patients qui avaient initialement été versés dans le groupe atorvastatine (HR 0,86 ; IC à 95% 0,76-0,98 ; p = 0,02). La mortalité cardiovasculaire était inférieure, mais la différence n'était pas significative (HR 0,89 ; IC à 95% 0,72-1,11 ; p = 0,32), et la mortalité non cardiovasculaire était significativement moins élevée (HR 0,85 ; IC à 95% 0,73-0,99 ; p = 0,03) chez les patients qui avaient initialement été versés dans le groupe atorvastatine. Cette diminution a été attribuée à une réduction des décès dus à une infection ou à une maladie respiratoire.

## 2.1.2. Avis des experts

### 2.1.2.1. Muls

#### Cholesterol Treatment Trialists (CTT)

Les auteurs de la méta-analyse CTT ont évalué l'efficacité des statines en prévention d'événements cardiovasculaires dans la population générale. Il s'agit d'une méta-analyse de données individuelles provenant de 27 RCTs. 22 RCTs ont comparé les statines par rapport à un placebo sur un nombre total de 134.537 patients. 5 RCTs ont comparé une statine à forte dose par rapport à une statine à

faible dose sur un nombre total de 39.612 patients. La durée moyenne était respectivement de 4,8 années et 5,1 années. Cette méta-analyse nous apprend que les statines réduisent de manière statistiquement significative les événements vasculaires majeurs, les événements coronariens majeurs ainsi que le nombre total d'AVC. Elles réduisent également de manière statistiquement significative la mortalité toutes causes confondues. Il s'agit d'une réduction relative et il est évident que le bénéfice attendu est d'autant plus important que le risque initial du patient est élevé. Mais il faut prendre conscience que, même pour un risque cardiovasculaire faible, le nombre de patient bénéficiant du traitement pas statine n'est pas si négligeable que cela. La question n'est pas de savoir s'il faut ou non traiter les patients à faible risque. Il s'agit plutôt de savoir si la société est prête à dégager un budget suffisant pour les traiter.

### **The Cochrane Collaboration, Taylor et al., 2013**

Suite à la publication de cette méta-analyse, Cochrane a réalisé sa propre méta-analyse reprenant des études incluant  $\leq 10\%$  de patients avec antécédents de maladies cardiovasculaires. 47% des patients viennent des études AFCAPS/TexCAPS, CARDS et JUPITER. Ces études ont été arrêtées prématurément et on ne peut exclure une surestimation des effets du traitement. Les résultats de cette méta-analyse ont confirmé ceux de la méta-analyse CTT, ce qui a amené la Cochrane à conclure: 'Notre précédente conclusion, qui préconisait d'être prudent dans l'usage de statines chez les patients présentant un faible risque cardiovasculaire, n'est plus d'actualité au regard des découvertes des CTT Collaborators'.

'Plusieurs questions doivent encore toutefois être prises en compte avant de pouvoir recommander l'utilisation généralisée des statines chez les patients à risque faible. Parmi celles-ci :

- Faisabilité et opportunité de devoir traiter la majorité des patients de plus de 50 ans avec des statines
- Efficacité en termes de coût d'une stratégie de ce type
- Détournement de l'attention des personnes à risque élevé
- Recours à des stratégies alternatives de santé publique pour diminuer le taux de cholestérol sanguin
- Les avis des patients soumis à des thérapies médicamenteuses à vie
- Preuves limitées (à long terme) sur les effets indésirables moins graves et la qualité de vie

#### **2.1.2.2. Foulon (Foulon 2014)**

Un manque d'observance thérapeutique peut réduire l'efficacité d'un traitement, mais aussi tronquer la juste perception de son efficacité (Haynes 2008). Si le médecin n'est pas informé du fait que le patient ne suit pas un traitement donné de la manière appropriée, il peut en attribuer la cause au médicament en lui-même (manque d'efficacité, trop faible dose). C'est par exemple le cas lorsque la progression de la maladie ou certains symptômes ne sont pas sous contrôle. Le médecin peut alors changer de traitement sans raison ou ajouter un autre médicament à la thérapie en cours (Ruddy 2009).

Conseils généraux pour favoriser l'observance thérapeutique :

- Aborder la nécessité du traitement avec le patient
  - en adéquation avec sa perception de la maladie
  - répondre à ses attentes
- Se renseigner sur les préoccupations spécifiques et répondez de manière ciblée
- Veiller à ce que le schéma de médication soit adapté au patient et élimine les problèmes pratiques
- Impliquer tous les prestataires de soins et partenaires : médecin généraliste, pharmacien, infirmier, groupe d'entraide...



### 2.1.3. Conclusion du jury

En prévention après événement cardiovasculaire (prévention tertiaire, voir *Introduction - point 4 définitions (page 8)*), les statines ont prouvé leur efficacité avec un NST de l'ordre de 30 personnes/5 ans (mortalité cardio-vasculaire) à l'exception des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. (GRADE B)

Chez les patients sans antécédents d'événement cardiovasculaire, la diminution de la mortalité vasculaire ou totale est statistiquement significative pour les patients à risque cardiovasculaire élevé. Elle ne l'est pas pour les patients à faible risque. (GRADE NOT APPLIED) Il n'existe pas aujourd'hui de valeur de risque seuil validée.

On compte 2 RCTs de bonne qualité pour les populations caucasiennes (AFCAPS et Jupiter) pour les patients âgés de moins de 65 ans et dont le risque cardiovasculaire est limité (sans facteurs de risque comme le diabète et l'insuffisance rénale chronique). Ces 2 RCTs montrent une réduction significative des complications cardiovasculaires, doublée toutefois d'un NST élevé (NST par années-patient : 500 pour Jupiter et 434 pour AFCAPS). En termes de mortalité, on trouve un NST de 400 par années-patient (Jupiter) et absence de signification statistique pour l'AFCAPS.

#### Recommandation

Un traitement par statine est recommandé pour tous les patients avec antécédents cardiovasculaire (excepté un AVC hémorragique). Une statine est également recommandée pour les patients sans antécédents, mais à risque élevé. Il est important que le médecin traitant détermine un risque individuel et l'explique à son patient en termes de nombre de sujets à traiter pour éviter un événement. (Recommandation forte)

Dans tous les cas, les mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place et évaluées régulièrement avec le patient. Ces modifications de style de vie nécessaires ne sont en aucun cas remplacées par une statine.

## 2.2. Existe-il des preuves d'une différence entre statines et/ou doses de statines dans la prévention des événements cardiovasculaires ?

### 2.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

#### 2.2.1.1. Que disent les études?

##### 2.2.1.1.1. Différences entre statines

- Les études qui comparent directement les statines à doses équivalentes fournissent uniquement des données relatives aux valeurs de cholestérol (réduction du LDL-C). Le nombre d'essais cliniques portant sur différentes statines et adoptant des critères cliniques est très limité et aucune ne concerne la rosuvastatine. Voilà pourquoi des données de comparaison des statines entre elles n'ont pas été incluses dans la revue de littérature.
- Il n'y a pas d'étude d'efficacité des statines qui compare une statine à une autre statine sinon dans le cadre d'une comparaison dose élevée de statine versus dose plus faible de statine.

##### 2.2.1.1.2. Différentes doses : Dose élevée de statine versus une dose plus faible de statine

2 Méta-analyses : Mills 2011 et CTT 2012 :

Les participants de toutes les études incluses avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, principalement de maladie coronarienne.

La dose élevée de statine était l'atorvastatine 80 mg dans la plupart des études, et la simvastatine 40 mg ou 80 mg dans 2 études. La faible dose de statine était la simvastatine 20 mg, l'atorvastatine 10/20/40 mg, la pravastatine 40 mg ou la lovastatine 5 mg.

5 études sont communes aux 2 méta-analyses avec la majorité des patients. 100% des patients inclus avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire (principalement coronarienne). Les 5 grosses études ont inclus de 76 à 83% d'hommes.

#### **2.2.1.1.2.1. Mills 2011 méta-analyse. Statine à dose élevée versus statine à dose cliniquement commune**

<b>Higher dose statin versus moderate dose statin</b>
---

Bibliography: Meta-analysis: Mills 2011
---

Cette méta-analyse compare une dose élevée de statine à une dose plus faible de statine pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Les participants de toutes les études incluses avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, principalement de maladie coronarienne.

La dose élevée de statine était l'atorvastatine 80 mg dans la plupart des études, et la simvastatine 40 mg ou 80 mg dans 2 études. La faible dose de statine était la simvastatine 20 mg, l'atorvastatine 10/20/40 mg, la pravastatine 40 mg ou la lovastatine 5 mg.

La durée des études allait de 6 mois (1 étude de plus petite envergure) à 6,7 ans. L'âge moyen des participants était de 56 à 74 ans.

Dans cette population, il n'y a pas de différence statistiquement significative au niveau de la mortalité toutes causes confondues, pas plus qu'au niveau de la mortalité consécutive à une maladie cardiovasculaire, entre la statine à dose élevée et la statine à dose plus faible.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le critère d'évaluation composé du décès consécutif à une maladie coronarienne et de l'infarctus du myocarde non fatal présente un risque plus faible avec la statine à dose élevée. Selon les calculs des auteurs, 250 patients doivent être traités par une dose élevée de statine plutôt que par une faible dose afin de prévenir 1 événement supplémentaire (pendant une durée moyenne de 1 à 6,7 ans).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le risque d'AVC (fatal et non fatal) est réduit avec la statine à dose élevée par rapport à la statine à dose faible.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'incidence du cancer.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune différence significative n'a été relevée entre la dose élevée et la dose réduite de statine en ce qui concerne la rhabdomyolyse.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **2.2.1.1.2.2. CTT 2012. Méta-analyse sur des données de patients individuels**

<b>High dose statin versus lower dose statin in an overall population and in subgroups according to baseline risk</b>
---

Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012
---

Les données de patients individuels émanant de 5 études ont été incluses. Très peu de patients avaient un risque initial d'événement vasculaire majeur inférieur à 10%. Tous les patients inclus avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire.

Dans cette population, on observe une diminution statistiquement significative<sup>12</sup> des événements vasculaires majeurs avec la dose élevée, par rapport à la faible dose de statine (HR 0,72 ; IC à 95% 0,66-0,78).

Une diminution statistiquement significative des événements vasculaires majeurs s'observe également dans les 3 catégories de risque d'EVM le plus élevé.

GRADE: not applied

La statine à dose élevée induit une réduction des événements coronariens majeurs, en comparaison avec la statine à faible dose (HR 0,74 ; IC à 95% 0,65-0,85). Une réduction statistiquement significative des événements coronariens majeurs a également été observée dans le sous-groupe de patients ayant un risque d'EVM à 5 ans compris entre  $\geq 20\%$  et  $< 30\%$ .

GRADE: not applied

La statine à dose élevée réduit le risque d'accident vasculaire cérébral, en comparaison avec la statine à faible dose. Dans les différents sous-groupes de risque d'EVM à 5 ans, le résultat ne s'est pas avéré statistiquement significatif.

GRADE: not applied

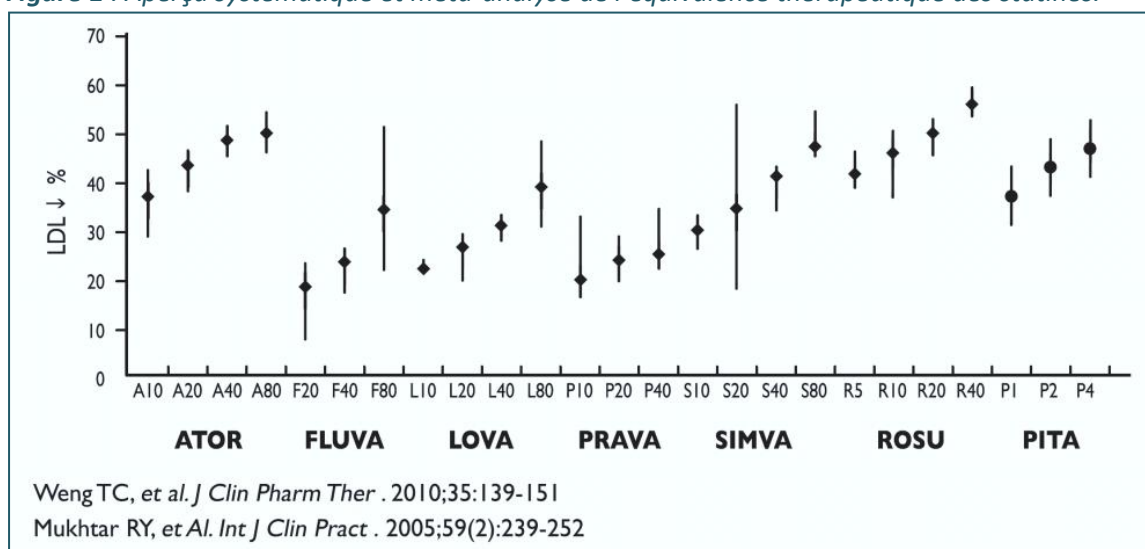
## 2.2.2. Avis des experts

### 2.2.2.1. De Backer (De Backer 2014)

En ce qui concerne la différence entre les statines, De Backer précise :

Les statines se différencient les unes des autres par plusieurs aspects, notamment en ce qui concerne leur effet de diminution du LDL-C. La figure 1 montre un aperçu de l'effet de diminution du LDL-C des diverses statines et de plusieurs doses.

**Figure 1 :** Aperçu systématique et méta-analyse de l'équivalence thérapeutique des statines.



ATOR: atorvastatine; FLUVA: fluvastatine; LOVA: lovastatine; PRAVA: pravastatine; SIMVA: simvastatine; ROSU: rosuvastatine; PITA: pitavastatine.

Quelle statine choisir ? Tout dépend du niveau de LDL-C que l'on cherche à atteindre et du niveau de départ. On conseille toujours fortement de tenir compte du risque d'effets indésirables en fonction de l'âge, de la comorbidité et des interactions avec d'autres médicaments.

<sup>12</sup> Réduction par réduction de 1,0 mmol/L du LDL-cholestérol

### 2.2.2.2. Muls

Muls épingle une étude parue dans le NEJM (Canon 2004)

	prava 40	atorva 80
<b>Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes The PROVE-IT Trial, <i>N Engl J Med</i> 2004;350:1495-504.</b>		
median LDLc during 2 yr. FU (mg/dl)	95	62
death or major cv event (%)	26.3	22.4
P value between groups		0.005

En outre il présente les données de Mills 2011 et CTT (cf. supra).

### 2.2.3. Conclusion du jury

Il n'est pas prouvé chez les patients avec antécédents de maladie coronarienne qu'un traitement par statine hautement dosée soit plus efficace qu'un traitement à doses classiques en termes de mortalité cardiovasculaire ou totale. Néanmoins, il y a une réduction statistiquement significative des événements coronariens et vasculaires majeurs chez ces patients. (GRADE B).

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour les patients sans antécédents coronariens.

En ce qui concerne la comparaison entre les différentes statines, nous ne disposons pas de données cliniques. Il existe bien des différences pharmacologiques (puissance) sur la réduction de LDL-C qui constitue cependant un critère intermédiaire.

#### Recommandation statine dose élevée

A envisager uniquement en cas d'antécédents de maladie coronarienne (GRADE A, recommandation forte).

**2.3. Quelle est l'efficacité d'autres hypolipémiants (fibrates, ézétimibe, acipimox, résines échangeuses d'ions) en termes de prévention d'événements cardiovasculaires dans la population générale (c.à.d. hors sous-populations particulières abordées au point 4), en fonction du risque cardiovasculaire avant traitement ?**

### 2.3.1. Que dit l'étude de la littérature?

#### 2.3.1.2. Que disent les études?

### 2.3.1.2.1. Statine versus fibrate

Aucune étude n'a été trouvée.

### 2.3.1.2.2. Statine versus ézetimibe

Aucune étude n'a été trouvée.

### 2.3.1.2.3. Fibrate versus placebo

<b>Fibrate versus placebo</b>
-------------------------------

Bibliography: Meta-analysis Jun 2010
--------------------------------------

Une revue systématique avec méta-analyse a regroupé des RCTs comparant un fibrate avec un placebo. Des études menées avec des fibrates non disponibles en Belgique (clofibrate, gemfibrozil, étofibrate) ont également été incluses.

L'hétérogénéité statistique était considérée comme acceptablement faible pour la plupart des critères d'évaluation. Toutefois, sur le plan clinique, les études montraient une grande diversité : elles incluaient à la fois des populations à haut risque (maladie cardiovasculaire clinique ou diabète de type 2) et des populations à faible risque (prévention primaire) ; la qualité des études incluses était variable, des études de faible qualité étant également incluses. Les auteurs n'ont pas signalé si d'autres médicaments hypolipémiants étaient autorisés dans les études.

Par rapport au placebo, les fibrates n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité cardiovasculaire.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Par rapport au placebo, les fibrates réduisent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Toutefois, le résultat atteint la limite de la signification statistique (RR 0,90 ; IC à 95% 0,82-1,00 et population incluse = 19.944, indiquant que l'effet est très limité).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les fibrates réduisent le risque d'événements coronariens par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les fibrates n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur le taux total d'AVC, comparé au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de l'ensemble des effets indésirables.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Lorsque l'on prend uniquement en considération les études qui comparent les fibrates disponibles en Belgique par rapport au placebo, les conclusions sont identiques (BECAIT 1997 (Nilsson 1997), SENDCAP 1998 (Elkeles 1998), BIP 2000 (The BIP Study Group 2000), LEADER 2002 (Meade 2002), DAIS 2001 (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators 2001), FIELD 2005 (Keech 2005)) :

- Aucune différence statistiquement significative n'est observée en termes de taux de mortalité (toutes causes confondues ou cardiovasculaire) dans aucune étude.
- Événements coronariens : nombre significativement moins élevé d'événements coronariens dans 2 études sur 3 examinant les critères d'évaluation de substitution en tant que critère d'évaluation primaire.
- Nombre significativement moins élevé d'IM non fatal dans 2 études sur 3 examinant les critères d'évaluation cliniques.

*La classification GRADE reste FAIBLE.*

#### 2.3.1.2.4. Ezétimibe versus placebo

Aucune étude ne satisfaisait aux critères d'inclusion.

#### 2.3.1.2.5. Associations avec les statines

##### 2.3.1.2.5.1. Simvastatine plus fénofibrate versus simvastatine chez des patients souffrant de diabète de type 2

<b>Simvastatin plus fenofibrate versus simvastatin plus placebo in patients with type 2 diabetes</b>
--

Bibliography: Ginsberg 2010-ACCORD-Lipid
--

Un RCT en double aveugle a comparé l'association simvastatine (dose moyenne de 22,3 mg/jour) plus fénofibrate 160 mg/jour à l'association simvastatine plus placebo chez des patients souffrant de diabète de type 2. 1/3 des patients inclus avaient un événement cardiovasculaire antérieur. L'âge moyen des participants était de 62 ans. Les participants avaient un diabète de type 2 depuis une durée moyenne de 9 ans.

Le suivi de l'étude avait une durée moyenne de 4,7 ans.

La dose de simvastatine a été modifiée en cours d'étude suite à une modification des recommandations.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues entre l'association simvastatine plus fénofibrate et la simvastatine seule, pas plus qu'il n'y a de différence statistiquement significative en ce qui concerne le nombre de décès de cause cardiovasculaire.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le critère d'évaluation primaire de cette étude était un composé d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals majeurs (première survenue d'un infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal ou décès de causes cardiovasculaires). Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre l'association et la simvastatine en monothérapie.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements en ce qui concerne les événements coronariens majeurs (événement coronarien fatal, infarctus du myocarde non fatal ou angor instable).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements en ce qui concerne l'incidence des AVC.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les effets indésirables n'ont pas été rapportés en détail.

#### 2.3.1.2.6. Statine plus ezétimibe versus statine

Aucune étude ne satisfaisait aux critères d'inclusion pour l'efficacité.

##### 2.3.1.2.6.1. Ezétimibe: mortalité toutes causes confondues dans les études observationnelles

Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis sur 3 827 patients sélectionnés au départ d'une base de données de patients en cardiologie (Patel 2013(33)) a comparé l'utilisation d'une statine associée à l'ézétimibe à une statine en monothérapie. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux traitements en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues. (OR 1,07 ; IC à 95% 0,71-1,60).

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 2.3.2. Avis des experts

### 2.3.2.1. Muls

Muls présente les données de la méta-analyse de Jun 2010 (des RCTs dans lesquels les fibrates sont comparés à un placebo) et émet les mêmes réserves par rapport à la qualité de ces études : faible niveau de preuve. En ce qui concerne l'ézétimibe, il montre également les données de l'étude observationnelle de Patel 2013 (voir supra), avec un faible niveau de preuve.

Le Prof. Muls conclut pour les autres hypolipémiants que les statines: les fibrates réduisent le risque d'EVM, mais avec une signification statistique limite. L'addition d'acide nicotinique à une thérapie par statine n'augmente pas le bénéfice et l'ézétimibe n'a pas d'efficacité prouvée.

### 2.3.2.1. Scheen (Scheen 2014)

Voir aussi Scheen : question 4 – point 4.2.2.2.

## 2.3.3. Conclusion du jury

L'effet des fibrates n'est pas prouvé en termes de mortalité totale ou vasculaire. Une méta-analyse suggère une réduction statistiquement significative des événements coronariens. (GRADE C).

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'ézétimibe.

L'association statine + fibrate n'a pas fait la preuve de son efficacité par rapport à une statine en monothérapie chez les patients souffrant de diabète de type 2 (GRADE B). Il n'y a pas de données disponibles pour les autres types de patients. (voir également question 4)

De même l'association statine-ézétimibe n'a pas démontré plus d'efficacité que la statine en monothérapie. (GRADE C)

### Recommandation

L'utilisation des fibrates et de l'ézétimibe seuls ou en association avec une statine n'est pas recommandée. (Forte recommandation)

## 2.4. Existe-t-il des valeurs cibles validées pour les composantes lipidiques (LDL-c, HDL-c, non HDL-c, autres...) ?

### 2.4.1. Que dit l'étude de la littérature?

#### 2.4.1.1. Que disent les études?

Aucun essai contrôlé randomisé n'a été construit pour répondre à la question des cibles thérapeutiques « lipidiques ».

#### 2.4.1.2. Que disent les guides de pratique ?

De nombreux guides de pratique recommandent des valeurs-cibles à atteindre.

Pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, chaque recommandation préconise un système spécifique, souvent adapté au risque de la population locale : cfr point 1.2.1.

## 2.4.2. Avis de l'expert: De Backer (De Backer 2014)

### Devons-nous cibler des valeurs spécifiques pour les composants lipidiques (LDL-C, HDL-C, C-non HDL, autre...) ?

C'est une question pertinente ; en effet, selon certains experts, dans le guide de pratique de l'ACC/AHA, on s'éloigne d'une démarche basée sur des valeurs cibles, alors que les recommandations européennes les conseillent encore clairement.

Dans les recommandations américaines, on procède toujours en fonction de valeurs cibles tout en interprétant de manière plus large la notion de « buts » ou de « cibles ».

Selon le Cambridge International dictionary of English « a target » est « a level or a situation which one intends to achieve » En d'autres termes, il peut aussi s'agir d'un état, et pas seulement d'un chiffre. En prévention, nous nous efforçons de réduire le risque cardiovasculaire total : la diminution du LDL-C en constitue une part importante. Les recommandations US prônent une réduction de LDL-C d'au moins 30 à 50% avec une "moderate intensity statin therapy" et de 50% ou plus avec une "high-intensity statin therapy". Les directives européennes se basent plutôt sur des valeurs cibles : nous essayons d'atteindre < 70 mg/dL chez les patients à risque très élevé ou au moins une réduction de 50% par rapport à la valeur de départ, < 100 mg/dL chez les personnes à risque élevé et < 115 mg/dL pour les patients à risque modérément élevé. Les directives américaines se sont détachées de ces chiffres plus spécifiques, parce que les recherches randomisées contrôlées n'ont jamais démontré qu'atteindre une valeur < 70 mg/dL, par exemple, donnait de meilleurs résultats. En médecine fondée sur l'expérience, il faut cependant tenir compte de davantage de paramètres que les résultats des RCTs. Les valeurs cibles peuvent être réellement utiles dans la communication patient/médecin et peuvent influencer l'observance thérapeutique.

Les cliniciens sont formés à suivre l'utilité et la sécurité des actions préventives et il n'y a aucune raison de changer cet état de fait. Un suivi nécessite toutefois de savoir comment et quels paramètres observer, et ce tant pour le traitement d'une pression artérielle élevée que pour le diabète. C'est pourquoi il est important de continuer à utiliser des valeurs cibles, non pas qu'elles représentent des chiffres magiques, mais parce qu'elles représentent des outils actifs dans l'optimisation de la communication patient/médecin.

Dans cette optique, les directives européennes font appel aux valeurs cibles pour le LDL-C et, dans un second temps, pour le C-non HDL et pour l'apoB.

Pourtant, la plupart des recommandations ne fournissent pas de valeurs cibles pour le HDL-C ou pour les triglycérides : les deux fractions sont considérées comme des facteurs de risque, mais jusqu'à présent, on manque de preuves suffisantes démontrant qu'une modification des médicaments est associée à la prévention des maladies cardiovasculaires.

### 2.4.3. Conclusion du jury

Les guides de pratique sont d'un niveau de preuve bas parce qu'ils ne sont pas fondés sur des essais contrôlés et qu'ils sont le seul résultat de réunions d'experts. Ni les experts ni le groupe bibliographique n'ont proposé des valeurs cibles validées cliniquement.

#### Recommandation

Nous ne recommandons pas de dosage systématique des paramètres biologiques (CT, LDL...) en vue d'atteindre une valeur cible, mais il peut être réalisé pour évaluer et améliorer l'observance du patient dans le cadre de la relation médecin-patient.



## 2.5. Quels doivent être le monitoring et une éventuelle adaptation du traitement (dose, changement de médicament) dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du traitement ?

### 2.5.1. Que dit l'étude de la littérature?

La littérature pertinente pour répondre à cette question est constituée essentiellement de guides de pratique.

#### 2.5.1.1. Que disent les études?

Il n'y a pas d'essais construits pour répondre à cette question précise.

#### 2.5.1.2. Que disent les guides de pratique ?

En fonction de la recommandation, on opte pour les cibles relatives au LDL-C (ou parfois également au CT et à d'autres cibles secondaires).

Quelques recommandations récentes parlent davantage de l'intensité du traitement par statine (couplé à un % escompté de diminution du LDL-C).

Le suivi de l'effet hypolipémiant est recommandé de manière générale, mais sa fréquence varie en fonction des recommandations.

Cibles, suivi de l'effet	
ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; UMHS 2012 ; CCS 2013 ; ACC AHA 2013 ; ESC 2012	
Quelle cible choisir ?	Voir point 1.2.1. pour le choix des cibles dans les différentes recommandations
À quelle cible tendre ?	Voir point 1.2.1. pour les cibles dans les différentes recommandations
Fréquence du suivi ?	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Début</b> : 2 x avant le début du traitement, à intervalles de 1 à 2 semaines</li><li>- <b>Ensuite</b> : toutes les 6-8 semaines/4-12 semaines (variation en fonction des recommandations) après le début du traitement et jusqu'à l'atteinte de la cible (dans la plupart des recommandations)</li><li>- <b>Par après</b> : une fois la cible atteinte : tous les 6-12 mois/tous les 3 à 12 mois</li></ul>

### 2.5.2. Avis de l'expert: De Backer (De Backer 2014)

#### Comment combiner la surveillance et un éventuel ajustement du traitement (dose, changement de médicament) dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement ?

Le traitement établi vise à prévenir les maladies cardiovasculaires, à réduire au maximum le risque cardiovasculaire total, notamment en diminuant le LDL-C. Il convient dès lors de choisir la statine la plus appropriée et de la doser correctement. Le suivi dans le cadre de l'efficacité consistera donc à voir le niveau de LDL-C atteint. Ne prenons pas les effets indésirables et la sécurité en considération.

Les recommandations EAS/ESC mentionnent la variation qui existe dans les mesures de LDL-C ; pour caractériser un patient avec précision, il est donc souhaitable d'effectuer au moins deux mesures avant le début du traitement. Elles seront séparées par un intervalle de quelques semaines, sauf lors de situations aiguës, par exemple le syndrome coronarien aigu, auquel cas on commencera directement à administrer une statine.

Le guide de pratique NICE 2014 considère qu'une mesure suffit.

Les guides de pratique européens recommandent d'évaluer le résultat environ 8 semaines après le début du traitement aux hypolipémiants et d'appliquer la même approche après un ajustement de la dose ou du type de médicament, et ce jusqu'à atteindre l'objectif fixé. On conseille alors de suivre les résultats une fois par an.

Le guide de pratique NICE 2014 conseille de contrôler le cholestérol total, le HDL-C et le C-non HDL 3 mois après avoir commencé un traitement. Si la réduction du C-non HDL n'atteint pas plus de 40%, il faut se renseigner sur l'observance thérapeutique, mettre l'accent sur les changements alimentaires et modifier l'observance thérapeutique, et éventuellement la dose.

En résumé, les guides de pratique actuellement disponibles préconisent plusieurs recommandations pour utiliser les hypolipémiants de manière aussi rationnelle que possible dans la pratique. Les guides de pratique présentent des différences et des similitudes, c'est inévitable. Ils n'offrent aucune certitude, mais ils doivent mentionner les limites des connaissances scientifiques actuelles. Ils ne remplacent en aucun cas un avis clinique consciencieux qui fait appel à une médecine fondée sur l'expérience, mais tient également compte des circonstances (lesquelles varient selon les patients), et débouchera sur une bonne communication patient/médecin, qui joue aussi un rôle crucial. Les guides de pratique sont là pour informer, pour orienter les décisions qui doivent être adoptées dans la pratique clinique sans les imposer.

### **2.5.3. Conclusion du jury**

Les guides de pratique sont d'un niveau de preuve bas parce qu'ils ne sont pas fondés sur des essais contrôlés et qu'ils sont le seul résultat de réunions d'experts. Ni les experts ni le groupe bibliographique n'ont proposé de monitoring validé cliniquement.

#### **Recommandation**

Il n'existe pas de données d'études avec une pertinence clinique et donc l'adaptation systématique du traitement (dose ou molécule) n'est pas recommandée dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du traitement. Sur base individuelle un monitoring peut-être réalisé. Le monitoring consistera en une évaluation de l'observance du traitement et du suivi des mesures hygiéno-diététiques.

## 3. Sécurité des statines et d'autres hypolipidémiants en prévention cardiovasculaire

### 3.1. Quels sont les effets indésirables observés avec les statines en prévention cardiovasculaire, quelle est leur fréquence et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type de statine, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, polypharmacie, génétique...) ?

#### 3.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

##### 3.1.1.1. Effets indésirables

- Toxicité musculaire(1) : effet indésirable dose-dépendant. On observe des myalgies chez 5 à 10% des patients traités et une myopathie dans 0,1% des cas ; celle-ci peut même être à l'origine d'une rhabdomyolyse entraînant une insuffisance rénale. Ce risque augmente en cas d'association avec certains autres médicaments. L'hypothyroïdie est un facteur prédisposant les patients à la rhabdomyolyse : un dosage des hormones thyroïdiennes peut s'avérer utile avant l'instauration du traitement par statines.
  - Élévation modérée des transaminases, rarement hépatite.
  - Polynévrite, neuropathie périphérique.
  - Statines à doses élevées : incidence accrue de diabète de type 2, mais ceci ne contrebalance pas le bénéfice obtenu chez les personnes courant un risque cardiovasculaire élevé(2).
  - Tendinopathie rare, essentiellement au niveau du tendon d'Achille, parfois avec rupture tendineuse (3).
  - Pancréatite.
  - Possibilité d'interférence avec la synthèse des stéroïdes : l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.
  - D'après une étude (PROSPER 2002), les statines induiraient un risque accru de cancer ; ceci n'a pas été prouvé dans d'autres études ni méta-analyses.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 1632-1639.*
- *1. Folia Pharmacotherapeutica, septembre 2011.*
- *2. Folia Pharmacotherapeutica, février 2011.*
- *3. Folia Pharmacotherapeutica, juin 2010 ; La Revue Prescrire ; 2010 ; 30:29-30.*

La méta-analyse en réseau de Naci a rassemblé toutes les études ayant comparé une statine à un placebo ou à l'absence de traitement, ou encore à une autre statine. Les études dont la durée dépassait 4 semaines ont été incluses. L'objectif de cette analyse était d'étudier les effets indésirables. Le paragraphe 3.1.1.2 donne les résultats de la méta-analyse. Par la suite, on fera rapport des résultats d'autres études par effet indésirable.

### 3.1.1.2. Naci 2013 méta-analyse en réseau. Statine individuelle versus placebo/contrôle et comparateur actif

Cette méta-analyse en réseau a rassemblé toutes les études ayant comparé une statine à un placebo ou à l'absence de traitement, ou encore à une autre statine. Les études dont la durée dépassait 4 semaines ont été incluses. L'objectif de cette analyse était d'étudier les effets indésirables.

Le groupe bibliographique n'a pas pu réaliser une évaluation GRADE de ces critères d'évaluation en raison du manque d'informations. La qualité globale des méthodologies utilisées dans les études incluses a été jugée 'modérée' par les auteurs.

Pour une interprétation complète des résultats d'une méta-analyse en réseau, il est nécessaire de disposer de résultats de comparaisons directes, ainsi que de résultats de comparaisons indirectes. Or, il manquait d'informations relatives aux comparaisons directes pour un grand nombre de critères d'évaluation.

#### 3.1.1.2.1. Problèmes musculaires

<b>Statin versus placebo</b>
------------------------------

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

La méta-analyse en réseau de Naci 2013 a comparé des statines à un placebo sur des critères d'évaluation liés aux muscles. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour la myalgie, la myopathie ou la rhabdomyolyse.

*GRADE: sans objet*

<b>Statin versus statin</b>
-----------------------------

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

La méta-analyse en réseau de Naci 2013 a comparé des statines à d'autres statines sur des critères d'évaluation liés aux muscles. La simvastatine s'est avérée induire un risque de myalgie moins élevé que l'atorvastatine dans la comparaison directe, mais pas dans la comparaison indirecte. Toutes les autres comparaisons ne présentaient aucune différence significative sur le plan statistique.

Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour la myopathie et la rhabdomyolyse.

*GRADE: sans objet*

#### 3.1.1.2.2. Cancer

<b>Statin versus placebo</b>
------------------------------

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

La méta-analyse en réseau de Naci 2013 a comparé des statines à un placebo sur le critère d'évaluation 'cancer'. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée.

*GRADE: sans objet*

<b>Statin versus statin</b>
-----------------------------

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

La méta-analyse en réseau de Naci 2013 a comparé des statines à d'autres statines sur le critère d'évaluation 'cancer'. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différentes statines.

*GRADE: sans objet*

### 3.1.1.2.3. Transaminases et créatine kinase

La méta-analyse en réseau de Naci 2013, qui a comparé des statines à un placebo et à d'autres statines, a également examiné les élévations des transaminases et de la créatine kinase (CK). Dans la comparaison directe, les statines étaient associées à un risque accru d'élévations des transaminases par rapport au placebo (OR 1,51 ; IC à 95% 1,24-1,84).

Dans la comparaison directe, il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau des élévations des CK entre les statines et le placebo.

### 3.1.1.2.4. Diabète

<b>Statins versus placebo</b>
-------------------------------

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

La méta-analyse en réseau de Naci 2013 a comparé des statines à un placebo sur le critère d'évaluation 'diabète'. Les utilisateurs de statines présentaient un risque plus élevé de développer un diabète. Dans la comparaison directe, cette différence n'était statistiquement significative que pour la rosuvastatine. Dans les comparaisons indirectes, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée.

*GRADE: sans objet*

<b>Statin versus statin</b>
-----------------------------

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

La méta-analyse en réseau de Naci 2013 a comparé des statines à d'autres statines sur des critères d'évaluation 'diabète'. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différentes statines.

*GRADE: sans objet*

### 3.1.1.3. Hémorragie intra-cérébrale ou AVC hémorragique

<b>Statins versus placebo and intracerebral hemorrhage</b>
--

Bibliography: Hackam 2011
---------------------------

Cette méta-analyse a inclus tous les RCTs comparant une statine à un placebo mentionnant le critère d'évaluation 'hémorragie intra- cérébrale'. Les populations des RCTs sélectionnées étaient hétérogènes sur le plan clinique : certaines études incluait des patients sans maladie cardiovasculaire cliniquement apparente tandis que d'autres incluait des patients souffrant de pathologies cardiovasculaires ou uniquement des diabétiques de type 2. La durée moyenne des études était de 3,7 ans, les extrêmes se situant à 4 mois et à 6,7 ans.

Dans cette population cliniquement hétérogène, aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre le traitement par statine et le placebo en ce qui concerne les hémorragies intra-cérébrales.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les auteurs ont également inclus des études observationnelles pour quelques calculs. Ces résultats ne sont pas rapportés dans le présent document, mais ils n'influencent pas la conclusion.

*Le groupe bibliographique note quelques différences entre les conclusions de cette méta-analyse de Hackam et les autres méta-analyses qui contiennent des données quant au risque d'hémorragie cérébrale.*

Taylor 2013 n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en termes d'AVC hémorragiques entre le traitement par statine et le placebo chez des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire. Seules 2 études ont été incluses.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Manktelow Bradley 2009 a comparé des statines à un placebo chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Dans cette population, le traitement par statines induit un risque accru d'AVC hémorragique par rapport au placebo. Les données de 2 RCTs ont été incluses.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

*Remarque : Hackam 2011 n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre une statine et un placebo chez des patients souffrant d'une maladie cérébrovasculaire. Cette conclusion reposait sur 10 études observationnelles + 1 RCT.*

### 3.1.1.4. New onset type 2 diabetes

#### 3.1.1.4.1. Statine versus placebo

##### Données issues de RCTs

Sattar 2010 est une revue systématique avec une méta-analyse de RCTs comparant une statine à un placebo et évaluant le critère 'diabète *de novo*'. Le risque d'apparition d'un diabète est plus élevé avec les statines qu'avec le placebo (OR 1,09 ; IC à 95% 1,02-1,17, NNH=225 pour 4 ans de traitement).

La méta-analyse de Taylor 2013 montrait des résultats similaires dans une population sans antécédent de maladie cardiovasculaire. Naci 2013 (voir 3.1.1.2.) a également relevé un risque plus élevé de diabète avec les statines qu'avec le placebo dans la comparaison directe.

##### Données issues d'études observationnelles

Nous avons trouvé 2 études de cohorte rétrospectives (Wang 2012 et Zaharan 2012), toutes deux partant de banques de données d'organismes d'assurance-santé (1 étude à Taïwan, 1 étude en Irlande).

Les deux études ont mis en évidence une association entre l'utilisation de statines et un risque accru de diabète *de novo*.

Une étude de cohorte taïwanaise (Wang 2012) a calculé un rapport de risque (HR) de 1,15 (IC à 95% 1,08-1,22) pour l'association entre statine et diabète de type 2.

Une étude de cohorte irlandaise (Zaharan 2012) a calculé les données pour les statines individuelles, constatant ainsi que l'atorvastatine, la simvastatine et la rosuvastatine étaient associées à une incidence accrue de diabète *de novo*. Les auteurs décrivent également un effet global dépendant de la dose et de la durée du traitement pour toutes les statines, à l'exception de la fluvastatine (dont seul l'effet lié à la durée a été démontré).

Danaei 2013 a utilisé des données observationnelles avec une méthode statistique spécifique reproduisant le plan et l'analyse d'une RCT hypothétique sur les statines, montrant également un risque majoré de diabète de type 2 (HR 1,14 ; IC à 95% 1,10-1,19).

#### 3.1.1.4.2. Statine à dose élevée versus statine à plus faible dose

##### Données issues de RCT

Une méta-analyse de RCT (Preiss 2011) a comparé une dose élevée de statine à une dose modérée de statine sur le critère d'évaluation 'diabète *de novo*'. Les populations des études incluses avaient toutes des antécédents de maladie coronarienne.

Les patients sous statine à dose élevée avaient un risque accru de développer un diabète par rapport aux patients sous statine à plus faible dose (RR 1,12 ; IC à 95% 1,04-1,22). 498 patients doivent être traités avec une statine à dose élevée par rapport à une statine à dose modérée pour 1 cas supplémentaire de diabète.

### Données issues d'études observationnelles

Une étude de cohorte canadienne conduite selon la méthode d'appariement des scores de propension (Ko 2013) a inclus 17.080 patients âgés avec infarctus du myocarde et a comparé l'utilisation d'une dose élevée de statine à l'utilisation d'une dose modérée. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative au niveau du diabète *de novo* à 5 ans entre les deux posologies.

Une étude canadienne de cohorte rétrospective (Carter 2013) a comparé différentes statines à la pravastatine sur le critère d'évaluation 'diabète *de novo*'. Selon celle-ci, l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine – mais pas la fluvastatine – étaient associées à une incidence de diabète *de novo* plus élevée que la pravastatine. Le risque associé à la rosuvastatine pourrait dépendre de la dose et de la durée du traitement.

L'utilisation d'une dose modérée de statine (HR 1,22 ; IC à 95% 1,19-1,26) et l'utilisation d'une dose élevée de statine (HR 1,30 ; IC à 95% 1,20-1,40) étaient associées à un risque de diabète *de novo* plus important que l'utilisation d'une faible dose de statine.

#### 3.1.1.4.3. Conclusion: statin use and the risk of type 2 diabetes

Les preuves issues à la fois des RCTs et des études observationnelles pointent un risque accru de diabète avec l'utilisation de statines. Les données étayent une relation dose/effet.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### 3.1.1.5. Problèmes musculaires

##### Données issues de RCT

Plusieurs méta-analyses de RCTs ont rapporté des critères d'évaluation liés aux muscles (voir aussi le chapitre sur l'efficacité).

- La méta-analyse de Taylor 2013 en prévention primaire n'a pas constaté de différence statistiquement significative entre les statines et le placebo en ce qui concerne les myalgies ou douleurs musculaires, ou la rhabdomyolyse.

- La méta-analyse en réseau de Naci 2013 (voir 3.1.1.2.) a comparé des statines à un placebo sur des critères d'évaluation liés aux muscles. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour la myalgie, la myopathie ou la rhabdomyolyse.

##### Données issues d'études observationnelles

- Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis (Nichols 2007) sur 32.225 affiliés aux plans de santé a comparé l'instauration d'une statine (lovastatine ou simvastatine) à l'absence d'exposition à une statine. Le suivi moyen était de 3 ans.

Chez les non-diabétiques, l'utilisation de statines a été associée à une prévalence accrue de **myalgie** par rapport à la non-utilisation (20,0/1.000 années-patient ; IC à 95% 18,8-21,3) versus 10,8/1.000 années-patient ; IC à 95% 9,9-11,8). La myalgie était définie comme une interruption temporaire du traitement par statines liée à des plaintes musculaires, consignée dans les dossiers, et associée à un taux normal de CK.

L'utilisation de statines a été associée à une prévalence accrue de **myosite légère et myosite sévère** chez les non-diabétiques, ainsi qu'à une prévalence accrue de myosite légère chez les diabétiques (par exemple pour les non-diabétiques : myosite légère 4,5/1.000 années-patient ; IC à 95% 3,9-5,2 avec statine versus 0,8/1.000 années-patient ; IC à 95% 0,6-1,1 sans statine et myosite sévère 0,8/1.000 années-patient ; IC à 95% 0,6-1,1 versus 0,2/1.000 années-patient ; IC à 95% 0,1-0,4).

Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'utilisation de statines et la **rhabdomyolyse**.

L'utilisation de statines a été associée à une prévalence accrue de **tout événement myopathique** (tous les critères d'évaluation précédents cumulés), à la fois chez les diabétiques et chez les non-diabétiques (diabétiques 24,2/1.000 années-patient ; IC à 95% 22,4-26,2 avec statine versus 18,9/1.000 années-patient ; IC à 95% 17,3-20,7 sans statine. Non-diabétiques 26,8/1.000 années-

patient ; IC à 95% 25,4-28,2 avec statine versus 12,6/1.000 années-patient sans statine ; IC à 95% 11,6-13,7).

- Une étude ouverte de cohorte prospective menée au Royaume-Uni (Hippisley-Cox 2010) a examiné l'association entre des statines individuelles et la myopathie (modérée ou sévère. Elle a suivi 2.004.692 utilisateurs, dont 225.922 nouveaux utilisateurs de statines, pendant un maximum de 6 ans.

**Un événement myopathique modéré ou sévère** était défini comme un diagnostic de myopathie ou de rhabdomyolyse, ou comme une élévation de la créatine kinase au moins quatre fois supérieure à la limite supérieure de la normale.

L'utilisation de chaque statine individuelle a été associée à un risque accru de myopathie chez les hommes comme chez les femmes (par exemple : simvastatine versus aucune statine chez l'homme : HR 6,14 ; IC à 95% 5,09-7,40).

- Une étude de cohorte rétrospective menée sur 58.977 patients aux États-Unis (Mansi 2013) a analysé l'association entre l'utilisation de statines et des critères d'évaluation liés au système musculosquelettique. Le suivi était de 4 ans.

Une association a été constatée entre l'utilisation de statines et le diagnostic d'ostéoarthritis et d'autres arthropathies (OR 1,26 ; IC à 95% 1,19-1,33). L'utilisation de statines a également été associée au diagnostic de dorsopathies, rhumatismes et chondropathies (OR 1,20 ; IC à 95% 1,12-1,27). Aucune association n'a été observée avec les luxations, entorses et foulures.

### Conclusion

L'utilisation de statines est associée à la myopathie (myalgie, myosite). Cette association n'est pas mise au jour dans les RCTs, ce qui peut s'expliquer par l'exclusion des patients présentant des facteurs de risque de myopathie, une notification inadéquate et d'autres problèmes de méthodologie.

L'association est révélée dans les études observationnelles. Toutefois, dans les études prises en compte ici, les critères sont extraits de dossiers médicaux. Si les patients ne consultent pas leur médecin pour des symptômes mineurs ou si l'encodage et la consultation des données sont difficiles, il y aura un biais dans les résultats.

Concernant la rhabdomyolyse, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée dans ces études observationnelles, probablement en raison de la taille de l'échantillon.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 3.1.1.6. Fonctions cognitives

Une revue systématique (Richardson 2013) a recherché toutes les RCTs et études observationnelles sur les statines et les fonctions cognitives (démence, maladie d'Alzheimer et trouble cognitif).

1 RCT (HPS 2002) a été trouvée comparant des statines à un placebo et mentionnant le critère d'évaluation '**démence**'. Aucune différence significative n'a été observée entre la statine et le placebo (RR 1,00 ; IC à 95% 0,61-1,64).

10 études observationnelles ont révélé que les statines étaient associées à un risque réduit de démence (RR 0,87 ; IC à 95% 0,82-0,92).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Pour la **maladie d'Alzheimer**, une analyse sommée de 10 études de cohorte a révélé que les statines étaient associées à un risque réduit (RR 0,57 ; IC à 95% 0,42-0,77).

*GRADE: LOW quality of evidence*

1 RCT (HPS 2002) s'intéressant au critère **trouble cognitif léger** a été trouvée. Aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'incidence du trouble cognitif léger entre le traitement par statine et le placebo (RR 0,98 ; IC à 95% 0,93-1,03).



Une méta-analyse de 4 études de cohorte a montré que le traitement par statines était associé à un risque réduit de trouble cognitif léger ou de trouble cognitif sans démence. (RR 0,66 ; IC à 95% 0,51-0,86)

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Cette revue systématique a également procédé à la discussion de preuves issues de RCTs et d'études observationnelles sur les **performances cognitives**. Aucune dégradation des performances cognitives n'a été trouvée avec les statines par rapport au placebo, ceci tant chez les patients ayant des troubles cognitifs que chez les patients ayant une fonction cognitive normale au départ.

*GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence*

Après la date à laquelle les recherches ont été réalisées pour cette revue systématique, une autre étude observationnelle a été publiée (Steenland 2013). Ce suivi longitudinal de > 5.000 volontaires a testé les performances cognitives chez des utilisateurs de statines et chez des non-utilisateurs. L'utilisation de statines a été associée à une détérioration plus lente des tests des fonctions cognitives.

### 3.1.1.7. Cataracte

Les données relatives à l'utilisation de statines et le risque de cataracte sont contradictoires.

Une méta-analyse (Kostis 2013) a combiné des études observationnelles et des RCTs faisant état de l'utilisation de statines et du risque de cataracte (seul le résumé est disponible). Selon cette méta-analyse, l'utilisation de statines est associée à un risque réduit de cataracte (OR 0,81 ; IC à 95% 0,71-0,93).

La recherche dans la littérature par le groupe bibliographique a isolé les études suivantes :

Une étude ouverte de cohorte prospective menée au Royaume-Uni (Hippisley-Cox 2010) a examiné l'association entre des statines individuelles et la cataracte. Elle a suivi 2.004.692 utilisateurs, dont 225.922 nouveaux utilisateurs de statines, pendant un maximum de 6 ans.

L'utilisation de chaque statine individuelle a été associée à un risque accru de cataracte chez les hommes comme chez les femmes (par exemple : simvastatine versus aucune statine chez l'homme : HR 1,30 ; IC à 95% 1,25-1,36).

*(Cette étude n'a pas été incluse dans Kostis 2013)*

Une étude de cohorte rétrospective (Leuschen 2013) menée aux États-Unis a comparé l'utilisation à la non-utilisation d'une statine sur le critère d'évaluation 'cataracte'. Dans une cohorte définie selon la méthode d'appariement des scores de propension de 6.972 paires d'utilisateurs et de non-utilisateurs, suivis pendant 7 ans, l'utilisation d'une statine a été associée à un risque accru de cataracte (OR 1,09 ; IC à 95% 1,02-1,17).

*(Cette étude n'a pas été incluse dans Kostis 2013)*

Dans une étude de cohorte prospective (Klein 2006) ayant suivi 1.299 patients résidant aux États-Unis pendant un maximum de 7 ans, l'utilisation de statines a été associée à un risque réduit de cataracte nucléaire (OR 0,60 ; IC à 95% 0,39-0,93).

*(Cette étude a été incluse dans Kostis 2013)*

Dans une étude de cohorte en population australienne de 3.654 participants (Tan 2007), l'utilisation de statines a été associée à un risque réduit de cataracte (HR 0,52 ; IC à 95% 0,29-0,93).

*(Cette étude a été incluse dans Kostis 2013)*

### Conclusion

Les données relatives à l'utilisation de statines et le risque de cataracte sont contradictoires.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 3.1.1.8. Cancer

#### 3.1.1.8.1. Cancers spécifiques

##### 3.1.1.8.1.1. Cancer de la vessie

Une revue systématique avec méta-analyse (Zhang 2013a) a recherché toutes les RCTs et études observationnelles évaluant l'incidence du cancer de la vessie.

Une analyse sommée de 3 RCTs n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre une statine et un placebo pour le cancer de la vessie (RR 0,83 ; IC à 95% 0,63-1,10).

Une analyse sommée de 5 études de cohorte n'a pas davantage trouvé de différence statistiquement significative (RR 1,11 ; IC à 95% 0,91-1,35).

La mise en commun de RCTs, d'études de cohorte et d'études cas-témoins a également débouché sur l'absence de différence statistiquement significative en termes de cancer de la vessie entre l'utilisation et la non-utilisation de statines.

Les auteurs ont largement évalué la qualité des études incluses.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

##### 3.1.1.8.1.2. Cancer du sein

Une revue systématique avec méta-analyse d'études observationnelles (de cohorte et cas-témoins) a examiné l'association entre l'utilisation de statines et le cancer du sein (Undela 2012).

Les résultats sommés de 24 études n'ont pas révélé d'association statistiquement significative entre l'utilisation de statines et le cancer du sein.

Les résultats sommés de 10 études portant sur l'utilisation prolongée de statines n'ont pas révélé de différence statistiquement significative au niveau de l'incidence du cancer du sein entre l'utilisation et la non-utilisation de statines (RR 1,03 ; IC à 95% 0,96-1,11).

*GRADE: LOW quality of evidence*

##### 3.1.1.8.1.3. Cancer du côlon

Liu 2013 a réalisé une revue systématique avec méta-analyse de RCT et d'études observationnelles mentionnant le critère d'évaluation 'cancer colorectal'.

Les résultats sommés de 11 RCT ne relèvent pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'incidence du cancer du côlon entre une statine et un placebo (RR 0,96 ; IC à 95% 0,85-1,08).

Les résultats sommés de 13 études de cohorte montrent que l'utilisation de statines est associée à une incidence plus faible de cancer du côlon (RR 0,93 ; IC à 95% 0,87-0,99).

La mise en commun des résultats de RCTs, d'études de cohorte et d'études cas-témoins révèle également une association entre l'utilisation de statines et une incidence réduite de cancer du côlon.

Si l'on compare l'utilisation prolongée de statines ( $\geq 5$  ans) à la non-utilisation de statines, il n'y a pas de différence statistiquement significative au niveau de l'incidence du cancer du côlon. Ces résultats sont similaires entre l'analyse sommée des RCTs, l'analyse sommée des études de cohorte et l'analyse sommée des RCTs et études observationnelles.

Nous en concluons que les statines n'augmentent pas le risque de cancer du côlon.

*GRADE: LOW quality of evidence*

##### 3.1.1.8.1.4. Cancer de l'estomac

Singh 2013a a réalisé une revue systématique avec méta-analyse de RCTs et d'études observationnelles concernant l'utilisation de statines et le risque de cancer de l'estomac.

Dans une analyse sommée d'études observationnelles (principalement cas-témoins), les statines sont associées à une incidence réduite de cancer de l'estomac (OR 0,65 ; IC à 95% 0,45-0,93).

Si l'on examine les preuves issues de RCTs (3 analyses *post hoc* : à la fois des méta-analyses et des RCTs individuelles), aucune différence statistiquement significative n'est relevée en termes d'incidence de cancer de l'estomac entre l'utilisation et la non-utilisation de statines (OR 0,83 ; IC à 95% 0,66-1,05).

Les statines ne semblent pas augmenter le risque de cancer de l'estomac.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les preuves d'une diminution du risque de cancer de l'estomac liée à l'utilisation de statines sont faibles.

Remarque : une revue systématique avec méta-analyse plus récente (Wu 2013), qui ne faisait état d'aucune évaluation de qualité, a actualisé ces résultats en remplaçant 1 étude cas-témoins taïwanaise par une version plus récente. Elles ont trouvé les mêmes résultats que Singh 2013a.

#### **3.1.1.8.1.5. Cancer du foie**

Une revue systématique avec méta-analyse d'études observationnelles et de RCTs (Singh 2013b) a comparé l'utilisation à la non-utilisation de statines pour le critère d'évaluation 'cancer du foie'.

Une analyse sommée de 7 études observationnelles (tant de cohorte que de cas-témoins) met en évidence une association entre l'utilisation de statines et une incidence réduite de cancer du foie par rapport à la non-utilisation (OR 0,60 ; IC à 95% 0,49-0,73).

Les données issues de RCTs (2 méta-analyses de données de patients individuels et 1 RCT) ne révèlent aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne l'incidence du cancer du foie entre une statine et un placebo (RR 0,95 ; IC à 95% 0,62-1,45).

L'utilisation de statines n'est pas associée à un risque accru de cancer du foie. Les preuves d'une diminution du risque liée à l'utilisation de statines sont faibles.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **3.1.1.8.1.6. Cancer du poumon**

Une revue systématique avec méta-analyse (Deng 2013) a recherché toutes les études observationnelles (de cohorte et de cas-témoins) et RCTs évaluant le critère 'cancer du poumon'.

Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre l'utilisation et la non-utilisation de statines en ce qui concerne l'incidence du cancer du poumon. Ces résultats sont rapportés dans une analyse sommée de 8 RCTs (RR 0,95 ; IC à 95% 0,85-1,06) et dans une analyse poolée de 15 études observationnelles (RR 0,89 ; IC à 95% 0,77-1,04).

Une analyse sommée de 6 études observationnelles conduites parmi des sujets âgés n'a pas davantage mis en évidence de différence statistiquement significative au niveau de l'incidence du cancer du poumon entre l'utilisation et la non-utilisation de statines.

L'utilisation de statines ne semble pas influencer le risque de cancer du poumon.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **3.1.1.8.1.7. Cancer de l'œsophage**

Une revue systématique avec méta-analyse (Singh 2013c) a examiné toutes les RCTs et études observationnelles utilisant le critère d'évaluation 'cancer de l'œsophage'. 13 études ont été incluses, représentant 1.132.969 patients.

Dans une méta-analyse de toutes les études incluses (N=13, dont 1 était une analyse *post hoc* de 22 RCTs), l'utilisation de statines a été associée à un risque plus faible de cancer de l'œsophage (OR ajusté : 0,72 (IC à 95% 0,60-0,86)).

Cette association a également été observée lors d'une méta-analyse de 7 études observationnelles de haute qualité et d'une méta-analyse de 5 études chez des patients avec œsophage de Barret.

Remarque : dans l'analyse *post hoc* des 22 RCTs incluses, le risque de cancer de l'œsophage n'était pas significativement différent entre les utilisateurs de statines et les sujets témoins.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **3.1.1.8.1.8. Cancer du pancréas**

Une revue systématique avec méta-analyse (Cui 2012) a recherché toutes les RCTs et études observationnelles mentionnant le critère d'évaluation 'cancer du pancréas'. 16 études ont été incluses (3 RCTs, 5 études de cohorte et 8 études cas-témoins), représentant 1.692.863 patients.

Une méta-analyse de toutes les études combinées n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation de statines et le cancer du pancréas. Une méta-analyse de 5 études de cohorte n'a pas trouvé davantage d'association.

Une méta-analyse de 3 RCTs n'a pas non plus relevé de différence statistiquement significative au niveau du risque de cancer du pancréas entre les utilisateurs de statines et les sujets témoins.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **3.1.1.8.1.9. Cancer de la prostate**

Une revue systématique avec méta-analyse (Bansal 2012) a recherché toutes les études observationnelles examinant l'association entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate. 15 études de cohorte et 12 études cas-témoins ont été trouvées, représentant 1.893.571 patients.

Une méta-analyse de 27 études a révélé une association inverse statistiquement significative entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate. Les résultats frôlaient le seuil de signification statistique (RR 0,93 ; IC à 95% 0,87-0,99).

Lors de la mise en commun des seules études impliquant l'utilisation prolongée de statines (N=11), aucune association n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate (RR 0,94 ; IC à 95% 0,84-1,05).

Lors de la mise en commun des seules études de cohorte, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate (RR 0,93 ; IC à 95% 0,87-1,01).

Si l'on examine uniquement les études ayant des témoins pour les taux de PSA (antigène prostatique spécifique), il n'y a pas davantage d'association statistiquement significative.

Une étude de cohorte prospective supplémentaire de 5.069 patients (Chan 2012) a été publiée après la date à laquelle les recherches ont été faites pour la méta-analyse de Bansal 2012.

Dans cette étude, l'utilisation de statines n'a pas été associée au cancer de la prostate (OR 1,07 ; IC à 95% 0,82-1,40).

Nous en concluons qu'il n'y a pas d'association entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **3.1.1.8.1.10. Cancer du rein**

Une revue systématique avec méta-analyse (Zhang 2013b) a recherché toutes les RCTs et études observationnelles mentionnant l'utilisation de statines et le cancer du rein.

Dans une analyse sommée de toutes les études (2 RCTs, 5 études de cohorte et 5 études cas-témoins), aucune association n'a été relevée entre l'utilisation de statines et le cancer du rein.

Aucune association n'a été trouvée dans les RCTs (RR 1,01 ; IC à 95% 0,57-1,79), ni dans les études de cohorte (RR 1,07 ; IC à 95% 0,96-1,20).

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **3.1.1.8.1.11. Cancer de la peau**

Une revue systématique avec méta-analyse (Li 2013) a recherché toutes les RCTs et études observationnelles mentionnant l'utilisation de statines et le cancer de la peau.

Dans une analyse poolée de 24 études (17 RCTs ou analyses *post hoc*, 5 études cas-témoins et 2 études de cohorte), aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et le cancer de la peau de type mélanome (RR 0,94 ; IC à 95% 0,85-1,04).

Lors de la mise en commun de 8 études portant sur l'utilisation prolongée de statines, aucune association statistiquement significative n'a davantage été observée (RR 0,93 ; IC à 95% 0,73-1,18).

Dans une analyse poolée de 14 études (12 RCTs ou analyses *post hoc*, 1 étude cas-témoins et 1 étude de cohorte), aucune association n'a été relevée entre l'utilisation de statines et le cancer de la peau de type non-mélanome (RR 1,03 ; IC à 95% 0,90-1,19).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Une étude de cohorte finlandaise (Sahi 2012) publiée après la date des recherches pour Li 2013 a suivi 454.937 utilisateurs de statines pendant une durée moyenne de 9,2 ans et les a comparés à la population générale sur le plan de l'incidence du carcinome à cellules de Merkel (CCM).

Aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et le CCM par rapport à l'incidence du CCM dans la population générale (incidence standardisée : 1,25 ; IC à 95% 0,93-1,65). Une association statistiquement significative entre l'utilisation de statines et une augmentation de l'incidence de CCM a été observée dans la catégorie d'âge des 60-74 ans (incidence standardisée : 1,94 ; IC à 95% 1,23-2,90).

Les auteurs soulignent que « le risque relatif de CCM diminuait significativement, d'un facteur de 0,79 (IC à 95% 0,67-0,92), à chaque fois que l'on montait de 5 ans dans les catégories d'âge. » Les auteurs concluent que le risque de CCM chez les utilisateurs de statines était élevé jusqu'à l'âge de 70 ans et diminuait significativement avec l'âge.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de problèmes de méthodologie (p. ex. absence de correction d'éventuels facteurs de confusion, faible nombre d'événements).

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

#### **3.1.1.8.1.12. Cancer hématologique**

Une revue systématique avec méta-analyse (Bonovas 2007) a recherché toutes les RCTs et études observationnelles mentionnant l'utilisation de statines et les cancers hématologiques.

Lors de la mise en commun des résultats de 6 RCTs, représentant 46.852 patients et un suivi moyen de 6,1 ans, aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau des cancers hématologiques entre l'utilisation et la non-utilisation de statines (RR 0,92 ; IC à 95% 0,72-1,16).

Lors de la mise en commun des résultats de 8 études observationnelles (7 cas-témoins, 1 de cohorte), aucune association n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et les cancers hématologiques.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

L'étude suivante a été publiée après la date des recherches pour Bonovas 2007.

Une étude de cohorte en population américaine (Jacobs 2011) de 133.255 participants a comparé l'utilisation à la non-utilisation d'agents hypocholestérolémiants sur le critère d'évaluation 'lymphome non hodgkinien'. Une association inverse a été relevée entre l'utilisation d'agents hypocholestérolémiants pendant cinq ans ou plus et le risque de lymphome non hodgkinien (RR 0,74 ; IC à 95% 0,62-0,89).

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **3.1.1.8.1. Tous les cancers**

##### **Données issues de RCTs**

Plusieurs méta-analyses de RCTs se sont penchées sur le risque de cancer.

- Dans la méta-analyse de Taylor 2013, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les statines et le placebo en ce qui concerne l'incidence de cancer.

- Savarese 2013 a constaté que, chez les patients âgés sans maladie cardiovasculaire établie, il n'y a pas de différence statistiquement significative au niveau de l'apparition d'un cancer entre un traitement par statines et un placebo.

La collaboration CTT a publié une méta-analyse des données de patients individuels issues de 22 RCTs contrôlées par placebo (et 5 RCTs comparant une dose élevée à une dose plus faible de statine, dont nous ne rendons pas compte dans le présent document) visant à évaluer le risque de cancer (Emberson 2012).

Par rapport au placebo, le risque relatif de cancer avec les statines est de 1,00 (IC à 95% 0,96-1,05).

Par rapport au placebo, le risque relatif de mortalité due au cancer avec les statines est de 1,00 (IC à 95% 0,93-1,08).

### **Données issues d'études observationnelles**

Deux études de cohorte récentes de grande envergure et bien menées n'ont pas davantage trouvé d'association statistiquement significative entre l'utilisation de statines et le cancer :

- Une étude de cohorte en population américaine (Jacobs 2011) de 133.255 participants a comparé l'utilisation à la non-utilisation d'agents hypocholestérolémiants. Aucune association n'a été relevée entre l'utilisation depuis  $\geq 5$  ans d'agents hypocholestérolémiants et le risque global de cancer (RR 0,97 ; IC à 95% 0,92-1,03).

- Marelli 2011 a mené une analyse de cohorte rétrospective sur 45.857 paires appariées de l'incidence de cancer chez des utilisateurs et des non-utilisateurs plus âgés de statines. Aucune association n'a été relevée entre l'utilisation de statines et l'incidence de cancer (HR 1,04 ; IC à 95% 0,99-1,09).

### **Conclusion**

Il n'y a pas d'influence des statines sur le risque de cancer.

*GRADE: LOW to MODERATE quality of evidence*

## **3.1.2. Avis des experts**

### **3.1.2.1. Balligand** (Balligand 2014)

Le résumé bibliographique a établi une liste représentative des effets indésirables le plus souvent rapportés dans les études cliniques, qu'elles soient observationnelles ou RCT. Un caveat important mérite d'être rappelé d'emblée : les études observationnelles sont d'une qualité très inégale, tant dans le design que dans la collecte des données (effets indésirables peu catégorisés, self-reporting imprécis...), et sujettes à de nombreux effets confondants (associations circonstanciennes, surtout en cas de design rétrospectif) ; les RCTs sont plus rigoureuses quant au design, mais cela ne préjuge pas de la qualité du reporting des effets indésirables, qui peut être médiocre ; de plus, la durée du follow-up varie grandement d'une étude à l'autre, ce qui, pour les études les plus courtes, peut sous-estimer l'incidence d'évènements qui ne s'installent que lentement dans le temps (incidence de diabète, par exemple). Les RCTs sont aussi souvent précédées d'une période de « run-in » (pré-inclusion) au cours de laquelle on a soin d'exclure tout sujet qui présenterait une sensibilité accrue à un effet indésirable, ce qui entraîne une sous-estimation par un biais de sélection. Enfin, l'étude bibliographique fait état de nombreuses méta-analyses qui, par leur principe, ont tendance à « gommer » l'hétérogénéité des données par la combinaison de résultats d'études aux designs différents, follow-ups variables et qualité de reporting inégale.

Pour ces raisons, il est important de confronter les données telles qu'elles ressortent des études publiées à l'expérience sur le terrain, en conditions « real life », où les patients sont traités sans les garde-fous et la surveillance rapprochée typique des essais cliniques ; le recensement des effets indésirables « post-marketing » d'un médicament peut à ce titre donner un éclairage intéressant ; malheureusement, c'est à nouveau sans garantir une qualité uniforme de la collecte des données.

Pour les raisons mentionnées ci-dessus, on remarquera que la « qualité de la preuve » concernant l'association entre utilisation des statines et effets indésirables est, au mieux, « médiocre » et souvent impossible à évaluer. Une étude récente parue dans l'European Journal of Preventive Cardiology (Finegold 2014) met d'ailleurs sérieusement en doute l'association causale entre statines et certains effets indésirables recensés dans la plupart des mêmes études cliniques (que la présente

recherche bibliographique) en calculant un indice de causalité ; c'est une approche intéressante, même si cet indice n'est pas lui-même exempt de biais.

Ces réserves étant faites, on peut certainement retenir que les effets indésirables le plus souvent observés chez les patients traités avec des statines sont :

1. effets musculaires squelettiques : allant de la myopathie, à la myosite, jusqu'à la rhabdomyolyse
2. élévation des enzymes hépatiques (essentiellement transaminases)
3. altérations (au long cours) du contrôle glycémique, avec augmentation de l'incidence de nouveaux cas de diabète sucré.

Ces trois premières rubriques sont celles pour lesquelles il existe la preuve la plus fiable et/ou qui se recoupe le mieux avec l'expérience de terrain. Quant à établir un chiffre d'incidence, on doit à nouveau émettre les réserves suivantes :

### **1. Effets musculaires squelettiques**

La fréquence varie largement entre les trois rubriques ; la rhabdomyolyse est la forme la plus rare, mais de définition cliniquement sans ambiguïté : il s'agit d'une destruction musculaire massive, accompagnée de phénomènes inflammatoires locaux et systémiques, avec douleur et impotence fonctionnelle importante, pouvant évoluer jusqu'au décès du patient. L'incidence est très rare sur base des RCTs (mais avec le biais de sélection susmentionné); on peut l'estimer à moins de 0,1%.

La myosite peut être définie comme une inflammation aseptique du muscle squelettique, avec histologie positive (lyse des myocytes avec infiltrat de cellules inflammatoires), de gravité (notamment clinique) nettement moindre que la rhabdomyolyse, avec élévation des enzymes plasmatiques d'origine musculaire (créatine phosphokinase, transaminase glutamique-oxaloacétique (TGO - glutamic oxalacetic transaminase (GOT)), lactate déshydrogénase (LDH)); dans la plupart des études, le niveau de ces enzymes est généralement prohibitif au-delà de 10 fois la valeur normale supérieure (vns). On peut en estimer la fréquence à 0,5%.

La myopathie est un symptôme avant tout clinique, qui se traduit par des douleurs musculaires avec faible impotence fonctionnelle ; elle n'est pas nécessairement accompagnée par une élévation des enzymes musculaires ; elle traduit néanmoins une réelle toxicité musculaire, car quelques études biopsiques systématiques ont révélé une lyse des myocytes (Phillips 2002, Draeger 2006). C'est un symptôme peu spécifique, qui impose un diagnostic différentiel attentif. Ceci explique probablement en partie son incidence plus élevée, 2-10%.

Pour toutes ces atteintes musculaires, y compris devant une élévation simple des enzymes, il faut exclure une cause spécifique (autre que la prise d'hypolipémiants) avant d'incriminer le médicament ; en particulier, une hypothyroïdie, des traumatismes musculaires (depuis la pratique sportive intensive jusqu'à un crush syndrome), myosites infectieuses ou inflammatoires comme la dermatopolymyosite. Anamnèse et examen clinique complets sont de mise ; si l'atteinte clinique n'est pas inquiétante, il est utile de répéter le dosage enzymatique (sans arrêter le médicament) pour exclure une autre cause réversible ; de même, en cas de doute, on peut arrêter temporairement le médicament, revoir le patient (pour vérifier si les symptômes ont disparu) et tenter une « challenge » qui, en cas de récurrence des symptômes, augmenterait la probabilité de causalité.

Il est aussi important de dépister les conditions qui prédisposent à la toxicité musculaire, en particulier, l'âge, l'insuffisance rénale, la présence d'une cholestase hépatique (la majorité des statines étant excrétées dans la bile), ou d'une myopathie préexistante (voir les causes citées ci-dessus, auxquelles il faut ajouter les rares mitochondriopathies d'origine génétique, généralement associées à une intolérance à l'effort), et la polymédication.

La prise concomitante d'autres médicaments peut favoriser la survenue de toxicité musculaire pour au moins 2 raisons : soit ces médicaments ont par eux-mêmes une toxicité pour le muscle, qui s'ajoute à celle des hypolipémiants ; soit ils potentialisent la toxicité des hypolipémiants par interaction pharmacocinétique, c'est-à-dire qu'ils interfèrent avec la métabolisation ou

biodisponibilité des hypolipémiants et entraînent une augmentation de leur concentration plasmatique et/ou musculaire. Même si, intuitivement, on aurait tendance à penser que la toxicité augmente en proportion de la concentration plasmatique des statines, de telles corrélations linéaires n'ont jamais été démontrées dans les grandes cohortes cliniques, soit parce que trop difficilement mesurable, ou parce que le mécanisme de toxicité est plus complexe et probablement multifactoriel. Néanmoins, l'expérience de terrain montre que l'incidence de toxicité augmente avec la dose de statine utilisée et que dans ce cas la réduction de la dose augmente la tolérance. Ceci a conduit à une recommandation par la FDA de limitation de dose d'utilisation de la simvastatine, qui ne devrait pas dépasser 40 mg/jour. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>)

Les interactions pharmacocinétiques varient d'une statine à l'autre en fonction de leur voie de métabolisation par les isoformes spécifiques du cytochrome P450 hépatique ; l'isoforme 3A4 est impliqué dans la métabolisation de la simvastatine et atorvastatine ; la pravastatine est peu métabolisée; l'isoforme 2C9 métabolise la fluvastatine et la rosuvastatine, de même que le 2C8 (même si au total, la rosuvastatine reste peu métabolisée par le foie). Par conséquent, les médicaments qui utilisent ou inhibent ces isoformes peuvent augmenter la concentration plasmatique et la toxicité des statines correspondantes (pour une liste des médicaments provoquant ces interactions, voir [www.cbip.be](http://www.cbip.be)). Il existe d'autres interactions sur la P-glycoprotéine ou la fixation à l'albumine, qui peuvent augmenter la biodisponibilité des statines. Enfin, il ne faut pas négliger la possibilité de certains médicaments d'interférer avec le transporteur hépatocytaire de certaines statines ; en effet, si ce transporteur est inhibé, la concentration plasmatique et la captation musculaire de la statine va augmenter, ainsi que son potentiel de toxicité.

Les études pharmacogénétiques, identifiant les polymorphismes associés à des phénotypes de métaboliseurs « lents » hépatiques pourront aider à identifier les sujets à risque pour certaines statines et aider le clinicien à adapter la dose de statine a priori pour éviter la toxicité et augmenter la tolérance. Des travaux commencent à proposer des algorithmes basés sur les données génétiques (DeGorter 2013).

Il existe un polymorphisme particulier, à prévalence particulièrement élevée chez les asiatiques, qui constitue un risque élevé de toxicité : celui de SLCO1B1, qui code pour un transporteur hépatique d'acides organiques impliqué dans la captation hépatocytaire des statines ; les porteurs du polymorphisme associé au transporteur déficient ont une haute propension à développer des myopathies aux statines, comme cela a été identifié dans une GWAS (Genome-wide association study) (SEARCH collaborative group 2008).

Il est utile de rappeler que le mécanisme cellulaire de toxicité des statines est toujours discuté. En inhibant la voie de synthèse du mévalonate, les statines inhibent non seulement la synthèse de cholestérol, mais aussi d'autres lipides intermédiaires impliqués dans de multiples voies de signalisation cellulaire, notamment dans la synthèse de Coenzyme Q, un co-facteur important du complexe I de la chaîne de phosphorylation mitochondriale. Le déficit en Coenzyme Q peut entraîner une dysfonction mitochondriale avec production de radicaux libres oxygénés toxiques. Cependant, aucune étude contrôlée de supplémentation en Coenzyme Q n'a montré de façon convaincante une prévention efficace de la toxicité aux statines. Ceci suggère soit que la prise orale de Coenzyme Q (aux doses testées) ne corrige pas efficacement la déplétion mitochondriale, soit que ce mécanisme n'est pas primordial dans la toxicité des statines.

## **2. Altération des enzymes hépatiques**

A nouveau, il faut insister sur la difficulté à identifier, dans les études cliniques, la causalité propre des hypolipémiants, étant donné la fréquente comorbidité qui peut entraîner une altération hépatique chez les patients dyslipidémiques ; c'est le cas, par exemple, de cholestase et/ou cytolysse hépatique pouvant survenir sur stéatose hépatique chez les patients avec syndrome métabolique, ou lithiase biliaire ; de même, on doit tenir compte de la prise concomitante d'autres médicaments qui peuvent entraîner une toxicité par eux-mêmes, ou potentialiser celle des hypolipémiants par



interactions, comme décrit pour l'atteinte musculaire. Avec ces réserves en tête, on peut estimer l'incidence d'altérations enzymatiques hépatiques (aminotransférases) sous statines à 0,5-3%. A nouveau, l'expérience suggère un effet de dose. La toxicité s'établit généralement dans les 3 premiers mois de traitement.

Même si l'observation d'une élévation des enzymes hépatiques supérieure à 3 fois les valeurs normales supérieures (vns) impose la prudence voire le retrait du médicament, la poursuite du traitement par statine se justifie chez les patients avec élévation modérée (< 3 fois vns), car des études de suivi ont montré que les patients sous statines voient leur biologie hépatique s'améliorer, tandis que les patients non traités voient leurs enzymes s'élever progressivement, à cause de la dyslipidémie persistante (e.a. en cas de syndrome métabolique).

Au total, l'incidence de toxicité hépatique grave reste faible sous statine, et n'est pas différente de l'incidence dans la population générale; sur cette base, la FDA américaine ne recommande plus de mesurer systématiquement les enzymes hépatiques lors de la surveillance d'un traitement par statines, mais uniquement en cas de suspicion clinique de toxicité.

### **3. Altération du contrôle glycémique et incidence de nouveaux cas de diabète**

Cette complication est confirmée sur base de données cliniques solides sur un grand nombre de patients traités (par exemple JUPITER, Ridker 2012). Les résultats de méta-analyses montrent un risque accru avec traitement par statine intensif plutôt que modéré. Cependant, le chiffre estimé d'incidence de nouveaux cas de diabète sucré de novo reste faible (1 cas additionnel de diabète pour 500 patients traités par statine à haute plutôt que moyenne dose), de sorte que le NNH rapporté au NST, surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire établit une balance « risque/bénéfice » qui est nettement en faveur du maintien du traitement, même si les recommandations d'usage sont de mise pour éviter les facteurs d'aggravation de l'intolérance glucidique (régime, correction de l'obésité abdominale).

Il est important de rappeler ici que cet effet « diabéto-gène » n'est absolument pas une contre-indication à traiter par statine les patients déjà porteurs d'un diabète (type 1 ou type 2), qui sont de facto à haut risque vasculaire et doivent bénéficier de l'effet thérapeutique bien établi des statines dans ce groupe.

Le mécanisme de toxicité reste un sujet débattu ; un lien avec la toxicité musculaire, qui serait à l'origine d'une insulino-résistance périphérique pourrait être évoqué, aboutissant à l'épuisement pancréatique et à l'insulinopénie. Un tel mécanisme serait en accord avec la lente chronologie de l'établissement de la complication diabétique sous statine, qui plaide aussi contre une toxicité aiguë, directe du médicament sur la cellule beta-pancréatique.

Autres complications rapportées mais peu/pas établies :

Dysfonction rénale : les statines peuvent provoquer une protéinurie par inhibition de la réabsorption tubulaire, mais celle-ci semble bénigne. La causalité des statines dans les rares cas d'insuffisance rénale grave est douteuse, compte tenu d'autres néphrotoxiques potentiellement impliqués dans les cas rapportés.

Cataracte oculaire : il y a des données contradictoires sur l'association entre cette complication et la prise de statine ; les études précliniques (animales) ont suggéré cette toxicité mais avec des doses de statines bien plus hautes que celles utilisées chez l'homme.

Neuropathie : quelques études suggèrent cette association, mais la causalité n'est pas établie.

Troubles comportementaux : des descriptions de cas ont suggéré des pertes de mémoire ou irritabilité accrue réversibles à l'arrêt des statines, avec une apparente propension à développer ces complications avec les statines plus lipophiles (qui passeraient mieux la barrière hémato-

encéphalique, bien que ceci n'ait jamais été mesuré). On rencontre effectivement de tels événements en pratique clinique courante. La revue des RCTs et des études observationnelles ne confirme pas dans les chiffres une dégradation cognitive avec les statines, mais vu la difficulté de quantifier une telle complication, la qualité du reporting est faible. A l'inverse, d'autres études suggèrent un effet protecteur des statines vis-à-vis des démences, une entité neurologique également hétérogène, où la composante vasculaire pourrait certainement bénéficier de l'effet thérapeutique des statines.

Cancer : toutes les méta-analyses des RCTs ne montrent aucun effet des statines sur l'incidence ou la mortalité par cancer ; ceci est valable pour les études de follow-up à plus de 10 ans des études 4S, WOSCOPS et HPS. A l'inverse, une étude préclinique récente apporte un argument mécanistique en faveur d'un effet protecteur des statines sur la progression du cancer du sein, par la réduction du 27-hydroxycholestérol (Nelson 2013). Le bénéfice clinique n'a cependant pas encore été confirmé par RCT.

### 3.1.2.2. Foulon (Foulon 2014)

Il vaut mieux aborder le sujet des effets indésirables des statines avec les patients. Ces effets indésirables peuvent être classés en cinq grandes catégories (Katz et al), décrites en anglais comme les 5 « M » :

- *Métabolisme* (risque d'apparition du diabète sucré) ;
- *symptômes Musculaires* (crampes et faiblesse musculaires, rhabdomyolyse) ;
- *interactions Médicamenteuses* (interactions entre les statines et d'autres médicaments, surtout liées au CYP) ;
- *Mémoire* (perte de mémoire ou confusion) ;
- *effets organiques Majeurs* (troubles de la fonction hépatique et insuffisance rénale aiguë)

(Katz 2014).

Par ailleurs, on recense encore de nombreux autres effets indésirables, que nous n'aborderons pas en détail ici (Mancini 2013).

### 3.1.3. Conclusion du jury

Les preuves sur les effets indésirables sont limitées pour plusieurs raisons :

- Les effets indésirables sont trop peu rapportés, par méconnaissance des symptômes objectifs (par exemple, qu'est-ce que la myalgie ? Comment et quand faire la différence entre des douleurs musculaires « normales » et une myalgie provoquée par le traitement ?).
- L'exclusion de certains patients après la période de pré-inclusion, qui entraîne une sous-estimation des effets indésirables.

Plusieurs études comprennent une période de pré-inclusion : les patients admissibles pour participer à l'étude reçoivent un placebo pendant un temps déterminé (ou une statine, selon les études). Le but est d'exclure les patients qui semblent présenter une mauvaise observance thérapeutique. Les études contrôlées statines contre placebo incluent souvent une période de pré-inclusion avec placebo. Dans les études aux statines à haute dose versus faible dose, on fait parfois appel à une période de pré-inclusion avec une statine. Dans ce cas, il est difficile d'évaluer correctement les effets indésirables (tout comme avec les patients qui reçoivent des statines avant de participer à l'étude), parce que les patients qui présentent des effets indésirables ne seront très probablement pas repris dans l'étude.

- La recherche des effets indésirables est limitée, principalement par sous-groupes.
- La recherche d'effets indésirables est rarement un critère à part entière dans la recherche.

Malgré tout, il est important que les prestataires de soins de santé continuent à accorder de l'attention aux possibles effets indésirables d'un traitement aux statines, afin de pouvoir évaluer correctement les risques du traitement par rapport aux bénéfices qu'il peut apporter.

Compte tenu de ce qui précède, le jury insiste sur l'importance de la pharmacovigilance active dans le domaine des statines.

Les preuves actuelles pour tous les effets indésirables connus ne permettent pas d'établir une différence claire entre les différentes statines quant à leur fréquence d'apparition.

Les trois premières rubriques sont celles pour lesquelles il existe la preuve la plus fiable et/ou qui se recourent le mieux avec l'expérience de terrain.

### **Troubles musculo-squelettiques**

D'après les recherches observationnelles, la prise de statines est associée à une myopathie. La fréquence est estimée (en fonction des sources) de 2 à 10% pour la myalgie, 0 à 5% pour la myosite et < 0,1% pour la rhabdomyolyse. (GRADE C)

Possibles facteurs d'influence : âge, insuffisance rénale, polymédication, cholestase hépatique, myopathie pré-existante, dosage, polymorphisme génétique et ethnicité (par exemple asiatiques). (GRADE C)

### **Diabète de type 2 de novo**

Les statines augmentent significativement le risque d'apparition du diabète de type 2. Le NNH est de 500, ce qui veut dire que c'est un effet indésirable rare et pour lequel, comme pour les autres effets secondaire, il y a lieu de prendre en compte la balance bénéfique/risque. (GRADE B)

Possibles facteurs d'influence : puissance de la dose et durée du traitement. (GRADE B)

### **Troubles de la fonction hépatique**

Les statines peuvent sensiblement augmenter les transaminases par rapport à un placebo (< 3%). (GRADE: not applied)

### **Hémorragies cérébrales**

Il n'existe aucune différence statistique significative entre les statines et le placebo par rapport au risque d'AVC hémorragique au sein de la population globale. (GRADE B)

Possibles facteurs d'influence : antécédents d'AIT ou d'AVC. Le risque d'AVC hémorragique est possiblement plus élevé pour ces patients. (GRADE B)

### **Cognition**

Nous ne possédons aucune preuve démontrant que les statines sont associées à une détérioration des performances cognitives. (GRADE B à C)

Selon certaines études observationnelles, il existerait même un possible effet protecteur contre la démence et la maladie d'Alzheimer. (GRADE B à C)

### **Cataracte**

Les données sont contradictoires quant à la prise de statines et l'apparition de la cataracte. (GRADE C (very low))

### **Cancer**

Les statines n'ont aucune influence sur le risque total de cancer. (GRADE B à C)

### **Autres effets indésirables**

Certaines sources mentionnent des effets indésirables n'ayant pas été examinés plus avant dans les recherches scientifiques. Les preuves à ce sujet sont d'ailleurs particulièrement rares. Parmi ces effets indésirables, on dénombre les suivants : neuropathie, troubles du comportement, pancréatite, tendinopathie, troubles de la fonction rénale.

## 3.2. Quel est le monitoring adéquat d'un traitement par statines dans le cadre d'une surveillance des effets indésirables potentiels ?

### 3.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

Pour cette partie, il n'y a pas eu de recherche dans la littérature mais une analyse des guides de pratique clinique, ceci ayant été décidé par le comité d'organisation.

Les guides de pratique suivants parlent de monitoring des effets indésirables.

- les Cardiologues Européens qui pour la 1ère recommandation se sont associés aux European Atherosclerosis Society. (ESC-EAS 2011)
- l'Association des Endocrinologues Américains. (AACE 2012)
- l'Association des Cardiologues Américains et American Heart Association. (ACC AHA 2013)
- encore les Cardiologues Européens. (ESC 2012)

#### Enzymes hépatiques

Globalement, les recommandations sur le contrôle des enzymes hépatiques avant le début du traitement par statine sont assez unanimes, elles diffèrent plutôt sur l'intensité du suivi pour la suite du traitement.

- Tous les guides de pratique proposent un dosage avant le début du traitement
- Ensuite, certains proposent un contrôle après 8 à 12 semaines de traitement en fonction des guides de pratique (8-ESC et 12- AACE). Pour l'ACC, un monitoring des enzymes hépatiques est nécessaire uniquement en cas de symptômes d'atteinte hépatique.
- Par après, ils proposent de vérifier 1 (ESC) à 2 (AACE) fois/an ou après chaque modification du traitement par statine comme une augmentation de la posologie, réinstauration du traitement, changement de statine et association (AACE), de nouveau en fonction des différents guides de pratique.
- En cas d'élévation des enzymes hépatiques, le monitoring doit être renforcé.
  - l'ESC propose, si le taux est inférieur à 3 fois vns, de contrôler les enzymes hépatiques toutes les 4 à 6 semaines
  - Par contre si le taux est supérieur à 3 fois vns, l'ESC parle d'arrêter la statine ou de diminuer la dose et de contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines. Une réinstauration prudente est envisageable une fois que les paramètres sont normalisés.

#### Dosage CK

- Le dosage de la CK avant le début du traitement par statine, n'est recommandé dans la plupart des guides de pratique qu'en cas de facteurs de risque pour une myopathie. (ACC-AHA)
- L'ESC propose de faire un dosage avant le début du traitement et de ne pas instaurer de statine si le taux est supérieur à 5 fois la norme.
- Tous les guides de pratique sont unanimes par rapport au fait qu'un contrôle de routine n'est pas nécessaire sauf en cas de myalgies.
- Pour les alertes, en cas d'élévation de la CK, l'ESC propose si les taux sont supérieurs à 5 fois la norme, d'arrêter la statine et de contrôler toutes les 2 semaines. Si l'augmentation de la CK est inférieure à 5 fois la norme sans douleur musculaire, le traitement par statine peut être poursuivi en prenant en considération un contrôle de la CK. Si des douleurs musculaires sont présentes, celles-ci et la CK doivent régulièrement faire l'objet d'un monitoring.

#### Suivi général

- Diabète de novo: recherche régulière
- Confusion sous statines: évaluer les causes de confusion liées aux statines et autres causes
- Recherche des interactions; pour statine + fibrates : interactions via le cytochrome P450, contrôler le moment de la prise
- Évaluer systématiquement les effets indésirables

- Éducation du patient: symptômes d'effets indésirables

### 3.2.2. Avis des experts

#### 3.2.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Avant prescription d'une statine : dépistage des patients à risque de toxicité musculaire ; anamnèse complète de comorbidité ; anamnèse médicamenteuse et dépistage des interactions potentielles (cf. texte Balligand supra en réponse à la question 3.1.) ; dosage de base des enzymes hépatiques et musculaires ; il est utile de disposer d'une mesure précédente de la fonction rénale et d'une analyse urinaire (protéinurie), et d'un dosage de TSH (dépistage d'hypothyroïdie).

#### 4 - 6 semaines après initiation du traitement :

- vérification de l'efficacité sur le lipidogramme ;
- en absence de symptômes suggérant un effet indésirable, la mesure systématique des enzymes hépatiques et musculaire ne se justifie pas.
- en cas de suspicion clinique d'hépatotoxicité, mesure des enzymes hépatiques;
- en cas de suspicion de myopathie/myosite, mesure des enzymes musculaires

#### après équilibration du traitement :

- mesure des enzymes hépatiques/6 mois ;
- en cas de suspicion clinique d'hépatotoxicité, mesures plus rapprochées ;
- en cas de suspicion de myopathie/myosite, mesure des enzymes musculaires.

Cas particuliers :

-insuffisance rénale chronique: impose une réduction des doses de statines, sauf pour atorvastatine et fluvastatine qui sont moins influencées ; sur base de l'étude CARE, la pravastatine est une alternative raisonnable chez ces patients.

- élévation des enzymes hépatiques (aminotransférases) : en cas de maladie avec cytolysse ou cholestase hépatique progressive, les statines sont généralement contre-indiquées ; s'il y a indication imposée par un très haut risque cardiovasculaire, la pravastatine est préférable, car moins métabolisée ; en cas d'élévation enzymatique modérée (< 3 fois vns), généralement associée à une stéatose hépatique (dans le cadre de syndrome métabolique), des études contre placebo n'ont pas montré d'aggravation ou d'incidence accrue d'hépatotoxicité sous statine ; celles-ci peuvent donc être utilisées avec monitoring enzymatique régulier (par exemple /3 mois).

-il est utile de rappeler aux femmes en âge de procréer qu'en cas de grossesse, la prise de statine doit être interrompue (avant procréation si grossesse programmée, ou dès le diagnostic de grossesse, si non programmée), en raison d'un risque (probablement faible) de foetopathie pendant le premier trimestre.

#### 3.2.2.2. Foulon (Foulon 2014)

##### 3.2.2.2.1. Symptômes musculaires

Les problèmes musculaires sont fréquemment mentionnés lors de la prise de statines. Ils peuvent aller de la myalgie à la myosite, ou encore à la rhabdomyolyse. La rhabdomyolyse induite par les statines dépend de la dose et présente un risque rapporté de 0,04-0,2% et une mortalité de 7,8% (0,15 décès par millions de prescriptions). Les myopathies les moins graves ont une prévalence de 0,1-1%, bien que les problèmes musculaires semblent être bien plus courants dans la pratique (5-10%) (Katz 2014, Mancini 2013).

La détermination des niveaux de créatine kinase (CK) avant et après le début d'un traitement aux statines reste controversée. Suivant les récentes directives du groupe de travail canadien sur le diagnostic, la prévention et le traitement des effets indésirables liés aux statines, deux raisons semblent importantes pour continuer à déterminer les niveaux de CK :

1) Certains patients sont véritablement inquiets des effets indésirables occasionnés par les statines et peuvent être rassurés en leur montrant que les valeurs ne sont pas anormales.

2) Se trouver face à une valeur anormale au moment où les problèmes surviennent sans pouvoir se référer à une valeur de départ peut difficilement être considéré comme une bonne pratique (Mancini 2013).

Selon la directive ESC, il faut arrêter les statines si le niveau de CK > 5 fois vns. En cas d'augmentation < 5 fois vns, on peut continuer à administrer la statine, à moins que le patient ne présente des symptômes (ESC 2011).

Selon Katz et al, la statine doit être arrêtée en cas de symptômes musculaires modérés à graves. L'arrêt du traitement entraîne généralement une amélioration des symptômes (Katz 2014).

Nous ne disposons d'aucune preuve concluante concernant la prise de suppléments (vitamine D, coenzyme Q10) pour réduire les symptômes musculaires.

Passer à une autre statine semble avoir un effet limité sur l'apparition de la myalgie (la plupart des patients développent une myalgie avec plus d'une statine). Les fibrates, la cholestyramine et l'ézétimibe semblent être mieux supportés par les patients qui ont déjà développé une myalgie induite par une statine (Mancini 2013). D'autre part, il est vrai que la reprise d'un traitement avec la même statine que celle qui a entraîné la myalgie semble pertinente pour une grande partie des patients (Mancini 2013).

#### **3.2.2.2.2. Métabolisme**

Selon les données disponibles, les statines semblent favoriser l'apparition du diabète. On parle alors de « nouveau diabète » (« new onset diabetes » ou NOD). Il existe un petit risque, qui se manifeste principalement chez les patients présentant déjà des facteurs de risque pour le diabète sucré. Cet effet indésirable est toutefois largement compensé par rapport aux avantages énormes qu'apportent les statines en termes de santé. Une analyse des données de l'essai JUPITER montre que les statines permettent d'éviter 134 'incidents' cardiovasculaires pour chaque 54 nouveaux cas de diabète, même chez les patients à risque élevé de diabète (Ridker 2012).

Les préoccupations liées à l'apparition du diabète de type 2 ne peuvent en aucun cas constituer une raison valable pour ne pas commencer un traitement aux statines chez les patients pour qui il est clairement indiqué (Mancini 2013).

#### **3.2.2.2.3. Mémoire**

La FDA a récemment indiqué que le risque de troubles de la mémoire soit mentionné sur les emballages de toutes les statines. Pourtant, nous ne possédons aucune preuve concluante démontrant que la prise de statines soit associée à des troubles de la mémoire (Katz 2014).

Pour les patients sous traitement aux statines et présentant également des troubles de la mémoire, il est aussi important d'envisager d'autres causes supplémentaires pour ces symptômes (par exemple autres médicaments, causes systémiques et neuropsychiatriques, etc.) (Katz 2014).

#### **3.2.2.2.4. Défaillances organiques**

Les statines sont souvent associées à des **troubles de la fonction hépatique**. Cependant, un grand nombre de RCTs montrent que le risque d'augmentation des niveaux de transaminase est très limité (< 3%) et on ne constate pas de différence significative entre le groupe-témoin et le groupe d'intervention. L'augmentation des transaminases semble être liée au dosage de la statine : une dose plus importante entraîne un risque plus élevé. En outre, il est vrai que les niveaux de transaminases élevés se normalisent souvent tout seuls, sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement (Mancini 2013).

Comme pour la créatine kinase, la détermination des transaminases avant et après le début du traitement aux statines est controversée. Ici encore, nous pouvons invoquer les mêmes raisons pour l'effectuer malgré tout : calmer les inquiétudes du patient et disposer au moins de données de référence lorsqu'on constate des niveaux élevés (Mancini 2013). La plupart des directives reprennent cette approche.

La préoccupation selon laquelle les statines peuvent provoquer une **insuffisance rénale aiguë** n'est prouvée par aucun RCT (Katz 2014). Deux méta-analyses récentes ont montré que les statines n'aggravaient pas les symptômes des patients souffrant de maladies rénales, au contraire : elles stabilisent, voire améliorent légèrement la fonction rénale (Mancini 2013).

#### **3.2.2.5. Interactions médicamenteuses**

Bon nombre des effets indésirables induits par les statines proviennent d'interactions médicamenteuses.

**3.2.2.6. La simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine** sont métabolisées par la CYP3A4. Beaucoup de médicaments agissent comme des inhibiteurs de la CYP3A4 et peuvent ainsi freiner considérablement le métabolisme de ces statines, provoquant ainsi une augmentation des niveaux sanguins.

La FDA a récemment recommandé de limiter les doses de simvastatine et de lovastatine chez les patients qui prennent d'autres médicaments inhibiteurs de la CYP3A4. Ceux-ci comprennent le vérapamil, le diltiazem, l'amlodipine et l'amiodarone, soit des médicaments souvent utilisés dans la prévention des risques cardiovasculaires. Par ailleurs, il faut aussi faire attention aux associations avec la ciclosporine et avec les inhibiteurs de la protéase (traitement du VIH) (Katz 2014).

En outre, il faut se montrer prudent en cas d'interaction avec les dérivés azoliques et les antibiotiques macrolides (clarithromycine et érythromycine). Ces associations peuvent en effet fortement augmenter les niveaux de la statine et accroître considérablement le risque d'hospitalisation pour rhabdomyolyse (Katz 2014). En fonction du contexte dans lequel intervient la statine et de la durée prévue du traitement avec un azolé ou avec un antibiotique macrolide, plusieurs solutions peuvent être envisagées : arrêter la statine pour la durée du traitement additionnel, changer de statine pour la durée du traitement additionnel ou opter pour un autre dérivé azolique/antibiotique (Health Base 2013).

Pour les mêmes raisons, il faut préciser aux patients qu'il vaut mieux ne pas boire de jus de pamplemousse pendant un traitement avec de la simvastatine ou de l'atorvastatine (Health Base 2013).

La fluvastatine est métabolisée (substrat) par le CYP2C9. Comme pour le CYP3A4, le millepertuis est un inducteur. Une association entre du millepertuis et de la fluvastatine, de la simvastatine, de la lovastatine ou de l'atorvastatine peut mener à une diminution du taux plasmatique de la statine, avec un risque de diminution de l'effet hypolipidémiant (Health Base 2013).

La pravastatine et la rosuvastatine possèdent le profil de risque le plus favorable par rapport au risque d'interactions, étant donné qu'elles sont principalement métabolisées par l'OATp1B1. Le taux plasmatique peut augmenter en cas d'association avec de la ciclosporine (Health Base 2013). Cette interaction intervient également dans le cas de l'atorvastatine, la fluvastatine et la simvastatine (Health Base 2013).

### **3.2.3. Conclusion du jury**

Lors du début d'un traitement aux statines, il est recommandé d'évaluer avec le patient le risque d'effets indésirables induits par l'usage des statines. L'évaluation du profil de risque peut être effectuée sur les bases suivantes : comorbidités (notamment en cas d'insuffisance rénale ou

hépatique), intolérance ou effets indésirables des statines dans les antécédents médicaux, augmentation inexpliquée de l'alanine aminotransférase (ALT) > 3 fois vns, facteurs qui influencent la métabolisation des statines (caractéristiques propres au patient, usage de médicaments qui interagissent avec les statines) ainsi que l'âge du patient (> 75 ans). Dans le cas spécifique de la myopathie, on peut établir que les antécédents suivants constituent un risque élevé : myopathie liée à l'usage de statines, crampes musculaires inexpliquées, hausse antérieure de CK, myopathie au sein de la famille (qu'elle soit ou non liée à l'usage de statines) et hyperthyroïdie.

Il est important d'aborder explicitement les effets indésirables lors de **l'entretien de suivi**. Ils représentent en effet un risque potentiel d'arrêt prématuré du traitement ou de non-suivi correct du schéma de médication. Étant donné que les patients ne reconnaissent pas toujours certains symptômes comme des effets indésirables ou ne les appellent pas comme tels, il est conseillé de s'en informer explicitement en posant des questions fermées (Calvert 2012).

Il est essentiel que les prestataires de soins prennent au sérieux les effets indésirables que les patients leur rapportent. La littérature montre que ce n'est pas toujours le cas et que bon nombre de médecins ne lient toujours pas certains effets indésirables fréquents à l'usage d'une statine (Maningat 2013) (comme les troubles musculaires ou neurologiques). Lorsqu'un prestataire de soins ne reconnaît pas certains effets indésirables, le patient perd confiance en lui et l'observance thérapeutique peut en pâtir.

Pour ce qui est des interactions, il est important que les patients mentionnent qu'ils prennent des statines chaque fois qu'ils commencent un nouveau traitement, afin d'effectuer un contrôle.

Le monitoring dépend de l'effet indésirable en cause.

#### **Effets musculaires : monitoring CK**

- Monitoring avant le début du traitement uniquement si le patient court un risque accru de myopathie.
- Contrôle de routine: pas nécessaire par la suite, sauf en cas de myalgies.

#### **Effets hépatiques : enzymes hépatiques**

- Début: monitoring avant le début du traitement chez les patients à risque.
- Ensuite: après 3 mois, contrôle unique chez tous les patients.
- Pas de monitoring ultérieur nécessaire sauf en cas de symptômes d'hépatotoxicité ou tous les 6 mois en cas de profil de risque accru.
- Par après : en cas d'élévation des enzymes hépatiques, renforcer le monitoring

Un suivi général est également recommandé pour dépister d'éventuels autres effets indésirables tels que le diabète de type 2 ou des interactions médicamenteuses.  
(GRADE C, forte recommandation)

### **3.3. Quelles sont les alertes devant conduire à l'arrêt d'une statine et/ou de toute statine ? et Comment les prendre en charge ?**

#### **3.3.1. Que dit l'étude de la littérature?**

La littérature n'adresse pas cette question.



## 3.3.2. Avis des experts

### 3.3.2.1. Balligand (Balligand 2014)

**Toxicité musculaire** : douleurs musculaires avec impotence fonctionnelle grave et/ou élévation des CK > 10 fois vns imposent l'arrêt de la médication ; une hydratation adéquate est recommandée pour faciliter l'élimination de la myoglobine (prévention de dégâts tubulaires).

Attitude : dépister les causes sous-jacentes et les traiter, s'il échet (par exemple, corriger une déficience associée en vitamine D, ou une hypothyroïdie) ; s'il s'agit d'une forme moins grave de myopathie, la réduction de la dose ou le passage à une dose 1 jour/2 peut améliorer la tolérance ; en cas d'échec, l'essai prudent d'une autre statine, en particulier pravastatine ou fluvastatine (pour lesquelles les cas de myopathie sont plus rares dans les diverses études) peut résoudre le problème. Comme dit plus haut, il n'existe pas encore d'étude convaincante d'efficacité de la supplémentation en Coenzyme Q pour prévenir la myopathie aux statines.

**Toxicité hépatique** : une élévation progressive des enzymes hépatiques jusqu'à > 3 fois vns doit faire reconsidérer l'indication de la statine ; une cholestase importante impose l'arrêt.

Attitude : exclure une maladie hépatique sous-jacente (hépatite virale, toxicité d'autres médicaments...) ; en cas de régression de la cytolyse après arrêt, après correction éventuelle des autres causes, il est raisonnable d'essayer de réintroduire une statine moins métabolisée (pravastatine, par exemple) sous surveillance enzymatique. Abstention absolue d'alcool et autres hépatotoxiques.

Pour toute autre complication suspectée : exclure autre cause sous-jacente ; essai de réduction de dose, dosage alterné (1 jour/2 ou 3), passage à une autre statine sont applicables ; vérifier les interactions médicamenteuses ; si la causalité de la statine est douteuse, on peut essayer un « re-challenge » prudent. En cas d'intolérance aux statines à dose efficace, on peut opter pour une dose minimale tolérée, complétée par la prise d'ézétimibe (mais l'efficacité clinique « evidence-based » est beaucoup plus mince que pour les statines à dose pleine en monothérapie). Dans le futur, l'adjonction d'anticorps humanisés anti-PCSK9 en injection pourraient apporter une solution, en fonction des résultats d'études cliniques en cours.

### 3.3.2.2. Foulon (Foulon 2014)

Les effets indésirables restent un sujet difficile à aborder. De nombreux prestataires de soins ont peur d'en parler parce qu'ils partent du principe que les patients qui reçoivent beaucoup d'informations sur les effets indésirables n'oseront plus utiliser le médicament.

Les recherches montrent toutefois que la plupart des patients souhaitent connaître les informations relatives aux effets indésirables lorsqu'ils **commencent un traitement**. Nous sommes convaincus qu'elles peuvent les guider. Cette approche présente en effet divers avantages :

- Elle assure que les informations sont replacées dans leur contexte
- Elle donne l'occasion au patient de poser des questions sur les effets indésirables à propos desquels il s'inquiète
- Elle évite que le patient se fonde en premier lieu sur les informations de tiers (famille, amis, voisins, Internet...)
- Elle améliore la relation entre le patient et le prestataire de soins. Un patient disposant d'une présentation honnête des avantages et désavantages d'un médicament dispensée par son prestataire de soins aura davantage confiance en lui.

Vous pouvez aborder activement le sujet des effets indésirables, mais vous pouvez aussi réagir aux questions/inquiétudes émises par le patient. Si possible, soulignez les avantages du traitement et remettez les effets indésirables en perspective. Mentionnez uniquement les symptômes des effets

indésirables (pas les syndromes !) et évitez le jargon. Expliquez clairement au patient comment les éviter et les aborder. En outre, faites bien la distinction entre les symptômes peu préoccupants et les effets qui nécessitent de prendre contact avec le médecin (Calvert 2012).

Il est important d'aborder explicitement les effets indésirables lors de **l'entretien de suivi**. Ils représentent en effet un risque potentiel d'arrêt prématuré du traitement ou de non-suivi correct du schéma de médication. Étant donné que les patients ne reconnaissent pas toujours certains symptômes comme des effets indésirables ou ne les appellent pas comme tels, il est conseillé de s'en informer explicitement en posant des questions fermées (Calvert 2012).

Il est essentiel que les prestataires de soins prennent au sérieux les effets indésirables que les patients leur rapportent. La littérature montre que ce n'est pas toujours le cas et que bon nombre de médecins ne lient toujours pas certains effets indésirables fréquents à l'usage d'une statine (Maningat 2013) (comme les troubles musculaires ou neurologiques). Lorsqu'un prestataire de soins ne reconnaît pas certains effets indésirables, le patient perd confiance en lui et l'observance thérapeutique peut en pâtir.

Pour ce qui est des interactions, il est important que les patients mentionnent qu'ils prennent des statines chaque fois qu'ils commencent un nouveau traitement, afin d'effectuer un contrôle.

### 3.3.3. Conclusion du jury

Les alertes pouvant conduire à l'arrêt du traitement par statines sont directement reliées aux effets indésirables.

**Toxicité musculaire** : douleurs musculaires avec impotence fonctionnelle grave et/ ou élévation des CK > 10 fois vns imposent l'arrêt de la médication ; une hydratation adéquate est recommandée pour faciliter l'élimination de myoglobine (prévention de dégâts tubulaires).  
(Forte recommandation)

Attitude : dépister les causes sous-jacentes et les traiter si nécessaire (par exemple, corriger une déficience associée en vitamine D, une hypothyroïdie) ; s'il s'agit d'une forme moins grave de myopathie, la réduction de la dose ou le passage à une dose 1 jour/2 peut améliorer la tolérance ; en cas d'échec, l'essai prudent d'une autre statine peut résoudre le problème. La supplémentation en coenzyme Q10 n'a pas été validée.  
(Faible recommandation)

**Toxicité hépatique** : une élévation progressive des enzymes hépatiques jusqu'à > 3 fois vns doit faire reconsidérer l'indication de la statine ; une cholestase importante impose l'arrêt.  
(Forte recommandation)

Attitude : exclure une maladie hépatique sous-jacente (hépatite virale, toxicité d'autres médicaments...) ; en cas de régression de la cytolyse après arrêt, après correction éventuelle des autres causes, il est raisonnable d'essayer de réintroduire une statine moins métabolisée sous surveillance enzymatique. Abstention absolue d'alcool et autres hépatotoxiques.  
(Forte recommandation)

**Survenue d'un diabète (de novo)** : La balance bénéfico-risque après apparition d'un diabète de type 2, reste nettement en faveur du maintien du traitement.  
(Forte recommandation)

**Pour toute autre complication suspectée** : exclure une autre cause sous-jacente ; essai de réduction de dose, dosage alterné (1 jour/2 ou 3), passage à une autre statine sont applicables ; vérifier les interactions médicamenteuses ; si la causalité de la statine est douteuse, on peut essayer un « re-challenge » prudent.

(Faible recommandation)

(GRADE C)

### **3.4. Quels sont les effets indésirables observés avec les autres hypolipémiants en prévention cardiovasculaire et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type d'hypolipémiant, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, polypharmacie,...) ?**

#### **3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

##### **3.4.1.1. Fibrates : effets indésirables**

- Fréquents désagréments gastro-intestinaux, principalement au début du traitement. Troubles hépatiques modérés, élévation des transaminases, rarement hépatite. Formation de lithiases biliaires, pancréatite.
- Myalgies, avec élévation des taux sériques de créatine kinase (CK), surtout en cas d'association avec une statine ou en cas d'insuffisance rénale. Une rhabdomyolyse est possible. L'hypothyroïdie est un facteur prédisposant à la rhabdomyolyse : un dosage des hormones thyroïdiennes peut s'avérer utile avant l'instauration du traitement par fibrates.
- Thromboses veineuses et embolies pulmonaires.
- Élévation artéfactuelle de la créatinine sérique.
- Élévation des taux d'homocystéine.
- Hypoglycémie.
- Exanthèmes, éruption, photosensibilité.
- Céphalées, vertiges, fatigue, troubles visuels, insomnies, troubles du goût.
- Thrombocytopénie, anémie, leucopénie.
- Insuffisance rénale aiguë et chronique.
- Neuropathie périphérique (1).
- Troubles de l'érection.
- Étant donné la possibilité d'une interférence avec la synthèse des stéroïdes, il est préférable de ne pas utiliser de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse et l'allaitement.

- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*

- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 1632-1639.*

- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 144, p. 542.*

- *(1) La Revue Prescrire, avril 2013/Tome 33, n° 354, p. 275.*

##### **3.4.1.2. Ezétimibe : effets indésirables**

- Céphalées.
- Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée).
- Élévation des enzymes hépatiques.
- On a rapporté des myalgies et une rhabdomyolyse, que le produit soit associé à une statine ou non.
- Réactions d'hypersensibilité : éruptions cutanées, angio-œdème.

- Arthralgies.
  - Lithiases biliaires, cholécystite, pancréatite aiguë.
  - Thrombopénie.
  - On suspecte un effet cancérogène, qui fait encore l'objet d'investigations.
  - Étant donné la possibilité d'une interférence avec la synthèse des stéroïdes, il est préférable de ne pas utiliser de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse et l'allaitement.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
  - *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, p. 1308.*
  - *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 146.*

#### 3.4.1.3. Résines échangeuses d'anions : effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux très fréquents (nausées, constipation).
  - Carence en vitamines liposolubles, en acide folique et en fer en cas d'utilisation prolongée de doses élevées.
  - Anémie.
  - Liaison de certains médicaments, e.a. les glycosides digitaliques, les antagonistes de la vitamine K, les fibrates et les statines sur la résine échangeuse d'anions. Des prises séparées sont recommandées.
  - Étant donné la possibilité d'une interférence avec la synthèse des stéroïdes, il est préférable de ne pas utiliser de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse et l'allaitement.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
  - *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 542.*

#### 3.4.1.4. Acide nicotinique et acipimox : effets indésirables

- Vasodilatation, bouffées de chaleur : très fréquentes. Palpitations, tachycardie, œdème.
  - Céphalées et étourdissements : fréquents.
  - Prurit, éruptions cutanées au début du traitement ; hyperpigmentation.
  - Troubles gastro-intestinaux fréquents (diarrhée, nausées, vomissements, anorexie). Ulcère gastroduodéal.
  - Hépatotoxicité. Élévation des enzymes hépatiques, de l'acide urique et de la glycémie : fréquente.
  - Anaphylaxie, y compris dès la première prise : rare.
  - Crampes musculaires, myalgies, myopathie.
  - Effet Antabuse.
  - Étant donné la possibilité d'une interférence avec la synthèse des stéroïdes, il est préférable de ne pas utiliser de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse et l'allaitement.
  - Une spécialité combinant de l'acide nicotinique + du laropirant a été retirée du marché suite à une recommandation du Comité des Médicaments à Usage humain (CHMP). Cette recommandation était basée sur de nouvelles données issues d'une vaste étude (HPS2-THRIVE, non encore publiée), lors de laquelle l'association d'acide nicotinique + laropirant combinée avec une statine n'entraînait pas de diminution significative du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport à la prise d'une statine seule ; en outre, on a constaté une incidence accrue d'effets indésirables non fatals sévères chez les patients traités par cette association. Le CHMP a dès lors décidé que le rapport risques/bénéfices de l'association acide nicotinique + laropirant est défavorable. (1)
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*

- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 2512-2515.*
- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 147.*
- (1). *Folia Pharmacotherapeutica mars 2013.*

#### 3.4.1.5. Acides gras oméga 3 : effets indésirables

- Dyspepsie et troubles gastro-intestinaux, élévation modérée des enzymes hépatiques.
  - Rarement : problèmes cutanés.
  - Effet antithrombotique : saignements chez les patients traités conjointement par des antiagrégants plaquettaires.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
  - *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 146.*

#### 3.4.1.6. Fibrates et risque de myopathie

Une étude de cohorte rétrospective (Enger 2010) a examiné 584 784 patients sous statines, fibrate ou association statine + fibrate. Le suivi était de 3 ans. Par rapport à la statine seule, l'association fénofibrate + statine était associée à un risque plus élevé de rhabdomyolyse (IRR (incidence rate ratio ou rapport de taux d'incidence) 3,75 ; IC à 95% 1,23-11,40). Aucun ajustement n'a été effectué pour d'importants facteurs de risque de rhabdomyolyse. Pour la myopathie, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'association statine + fénofibrate et la statine en monothérapie.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

#### 3.4.1.7. Fibrates et risque de cancer

Une revue systématique avec méta-analyse (Bonovas 2012) a mis en commun 17 RCT représentant 44 929 patients afin de comparer des fibrates à un placebo. Le suivi moyen était de 5 ans. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée au niveau de l'incidence de cancer ou de mortalité due au cancer. (RR : respectivement 1,02 ; IC à 95% 0,92-1,12 et 1,06 ; IC à 95% 0,92-1,22).

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 3.4.1.8. Statine + ézetimibe versus statine, effets indésirables

<b>Ezetimibe 10 mg plus atorvastatine (uptitrated to target LDL) versus placebo plus atorvastatine (uptitrated to target LDL) in patients with primary hypercholesterolaemia.</b>
---

Bibliography: Ballantyne 2004
-------------------------------

Une étude d'extension de 12 mois fait suite à un RCT initiale de 12 semaines ayant comparé l'association ézetimibe 10 mg + atorvastatine à l'association atorvastatine + placebo chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire. L'atorvastatine était instaurée à une dose de 10 mg, laquelle était augmentée jusqu'à atteindre le LDL cible. Nous n'avons aucune information quant à la dose moyenne effective donnée aux participants. L'âge moyen des participants était de 58 ans. 12% des participants avaient des antécédents de maladie coronarienne.

Aucune information n'a été fournie quant aux critères d'évaluation forts de l'efficacité.

*GRADE: sans objet*

Le pourcentage d'effets indésirables liés au traitement est de 22% avec l'association ézétimibe + atorvastatine et de 27% avec l'atorvastatine en monothérapie. Les auteurs le décrivent comme 'similaire', mais aucun test statistique n'a été fourni.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les interruptions dues aux effets indésirables étaient de 9% avec l'association et de 7% avec l'atorvastatine en monothérapie. Une fois de plus, aucun test statistique n'a été fourni.

*GRADE: LOW quality of evidence*

### **3.4.2. Avis de l'expert : Balligand** (Balligand 2014)

#### **Résines (liant les acides biliaires)**

Troubles digestifs, avec nausées, crampes abdominales ; interfèrent avec l'absorption digestive de vitamines liposolubles (A, D, E, K), de fer, d'acide folique, avec possibles carences en cas d'usage prolongé ; fixent aussi certains médicaments (digitaliques, anticoagulants coumariniques, statines), qui doivent être pris à distance.

#### **Ezétimibe**

En monothérapie, l'incidence de myopathie ou d'élévation des enzymes hépatiques ne semble pas différente du placebo. En bithérapie (avec une statine), l'ézétimibe semble légèrement augmenter l'incidence d'élévation des enzymes hépatiques. Un monitoring plus rapproché est conseillé. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés, même en monothérapie, avec une incidence difficile à évaluer (cas rares).

#### **Fibrates**

On considère ici essentiellement le fénofibrate ; il y a un risque faible de myopathie, en monothérapie et en bithérapie avec les statines ; les mêmes facteurs de risque et précautions qu'avec les statines sont de mise ; en particulier, le fénofibrate peut interférer avec le métabolisme des médicaments par le CYP 3A4, ce qui affecte les statines comme l'atorvastatine et la simvastatine, moins la pravastatine et la fluvastatine (qui seraient préférables en association) ; le fénofibrate potentialise l'effet des anticoagulants coumariniques ; la toxicité hépatique est faible, il y a un risque (faible) de provoquer des pancréatites. L'utilisation des fibrates augmente la créatininémie, mais sans que ceci soit attribuable à une dégradation de la fonction rénale. Néanmoins, la dose de fénofibrate doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale.

### **3.4.3. Conclusion du jury**

Les preuves concernant les effets indésirables avec les autres hypolipidémiants sont encore plus limitées que celles pour les statines. Vu le manque de preuves scientifiques, le jury ne peut pas se prononcer sur la fréquence de ces effets indésirables, ni sur les facteurs qui peuvent les influencer.

(GRADE : not applied)

Remarque générale sur les non-médicaments (e.g. levure de riz rouge):

Les autres hypolipidémiants qui ne sont pas des médicaments (comme la levure de riz rouge) sortent du champ d'application de cette réunion de consensus. Malgré tout, sur base d'un entretien avec un expert, le jury est d'avis qu'il faut utiliser avec la plus grande prudence ces autres solutions, lesquelles ne sont pas soumises aux mêmes contrôles rigoureux que les hypolipidémiants, dont l'efficacité n'est pas prouvée et dont les effets indésirables ne sont pas toujours connus ou reconnus.

(Forte recommandation)

## 4. Efficacité et sécurité pour certains sous-groupes de patients

L'efficacité et la sécurité des statines en termes de prévention d'événement cardiovasculaire présentent-elles des particularités chez des patients

- âgés de plus de 60-65 ans (mais moins de 80 ans) ?
- âgés de plus de 80 ans ?
- présentant un diabète ?
- présentant une insuffisance rénale ?
- présentant une insuffisance hépatique ?

### 4.1. Sujets âgés

#### 4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Les données concernant les hypolipémiants sont très limitées. Les statines ont été examinées dans une population relativement jeune (en moyenne, plus jeune que 60 ans dans la plupart des études). On dénombre 2 méta-analyses concernant les personnes plus âgées, surtout sur base d'analyses des sous-groupes des grandes études (l'âge moyen de ces méta-analyses est d'environ 73 ans en prévention primaire et 70 ans en prévention secondaire).

Nous ne disposons pas de données suffisantes à propos des patients très âgés (> 80 ans).

##### 4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

L'âge est un facteur de risque non influençable pour les maladies cardiovasculaires.

Il existe peu de données issues d'études impliquant des sujets âgés (> 75 ou > 80 ans). D'après les recommandations, les sujets âgés souffrant d'une maladie cardiovasculaire existante peuvent tirer des bénéfices d'un traitement par statine. En prévention primaire, ceci est moins sûr. On préconise de tenir compte de tous les facteurs liés au patient, et de faire intervenir le jugement clinique.

Guides de pratique concernant les sujets âgés :

ESC-EAS 2011; AACE 2012; UMHS 2012; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012; ACC AHA2013/cvr

##### Évaluation du risque :

- Les sujets âgés sont des patients à haut risque sur la base de leur âge (la principale composante du risque cardiovasculaire est l'âge, à appréhender comme « exposure time » aux facteurs de risque) (ESC 2011) ;  
Au-delà de 60 ans, les seuils thérapeutiques doivent devenir plus souples (ESC 2012), car le patient est déjà « à haut risque » purement sur la base de l'âge. Le médecin doit faire intervenir son jugement clinique dans sa décision d'instaurer ou non des hypolipémiants.  
Quelle limite d'âge pour le dépistage ? Elle varie selon les recommandations : 65 ans, 75 ans, 60 ans, 79 ans.
- > 75 ans : il existe des preuves en faveur de la poursuite d'un traitement existant par statine. Beaucoup de données démontrent l'utilité des statines à dose modérée, peu de données au sujet de l'instauration de statines à dose élevée en prévention secondaire (ACC-AHA 2012/bc)
- > 75 ans, en prévention primaire : peu de données disponibles : envisager tous les facteurs, tels que comorbidités, priorités de soins... (ACC-AHA 2013/b)  
Au-delà de 80 ans, peu de preuves disponibles => traiter en fonction du jugement clinique (ESC 2011)  
Dépistage annuel (AACE 2012).

### Quel traitement pharmacologique ?

**Prévention secondaire** : statines, comme chez les patients plus jeunes (ESC 2011), on peut envisager un traitement agressif chez les sujets âgés à haut risque, en bonne santé, ayant un bon statut fonctionnel (ACC-AHA 2013/bc) ; après l'étude du rapport risques/bénéfices, on peut poursuivre une statine à dose modérée si elle est bien tolérée – il y a peu de preuves en faveur de l'instauration d'un traitement par statine

**Prévention primaire** : les statines peuvent être envisagées, surtout en présence de facteurs de risque autres que l'âge (ESC 2011) ; pas de preuves étayant ceci.

### Quelles précautions ?

Débuter avec une dose faible et l'augmenter progressivement (modification de la pharmacocinétique due à l'âge) ; diminuer la dose chez les sujets âgés (ESC 2011). Même cibles thérapeutiques que chez les autres patients (ESC 2011).

Dose de statine moindre chez les sujets âgés (UMHS 2012).

Plus grande vigilance quant aux myopathies et à l'élévation de la CK ; > 75 ans : risque accru d'effets indésirables.

## 4.1.1.2. Que disent les études ?

### 4.1.1.2.1. Efficacité chez la personne âgée

#### 4.1.1.2.1.1. Statine versus placebo chez des patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée

##### **Statin versus placebo in elderly subjects without established cardiovascular disease**

Bibliography: Savarese 2013

Il s'agit d'une méta-analyse de RCTs correctement réalisé, comparant une statine à un placebo chez des patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée. L'âge moyen des sujets inclus était de 73 +/- 2,9 ans. La durée moyenne du suivi était de 3,5 +/- 1,5 ans.

Les auteurs ont utilisé la méthodologie GRADE pour évaluer la qualité des preuves.

Chez les patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée, on n'observe aucune différence statistiquement significative au niveau des décès toutes causes confondues entre la statine et le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Chez les patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée, aucune différence statistiquement significative n'est relevée au niveau de la mortalité cardiovasculaire entre la statine et le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Dans cette population, le traitement par statine réduit le risque d'infarctus du myocarde (RR 0,61 ; IC à 95% 0,44-0,85)).

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Dans cette population, le traitement par statine réduit également le risque d'accident vasculaire cérébral (RR 0,76 ; IC à 95% 0,63-0,94)).

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Chez les patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée, aucune différence statistiquement significative n'est observée au niveau de l'apparition de nouveaux cancers entre le traitement par statine et le placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*



#### 4.1.1.2.1.2. Statine versus placebo chez des patients âgés ayant des antécédents de maladie coronarienne

<b>Statin versus placebo in elderly patients with documented coronary heart disease</b>
---

Bibliography: Afilalo 2008
----------------------------

Cette méta-analyse a examiné l'effet d'une statine par rapport à l'effet d'un placebo chez des patients âgés présentant une maladie coronarienne avérée. La méta-analyse incluait des données issues de 9 RCTs. L'âge variait entre 65 et 82 ans. Toutefois, l'âge moyen de cette population âgée figurant dans les études incluses était relativement bas : toutes les études ont rapporté un âge moyen de 70 ans ou moins, à l'exception d'une étude (PROSPER 2002), dans laquelle l'âge moyen était de 75 ans. Nous ne disposons pas de suffisamment de données concernant les patients très âgés (> 80 ans).

La durée moyenne pondérée du suivi était de 4,9 ans.

Chez les patients âgés atteints d'une maladie coronarienne avérée, les statines réduisent la mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo (RR 0,78 ; IC à 95% 0,65-0,89).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Dans cette population, les statines réduisent aussi le risque de décès par maladie coronarienne.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients âgés atteints d'une maladie coronarienne avérée, les statines réduisent le risque d'infarctus du myocarde non fatal.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les statines réduisent également le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients âgés présentant une maladie coronarienne avérée.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

#### 4.1.1.2.1. Sécurité chez les personnes âgées

Aucune étude évaluant spécifiquement les effets indésirables chez la personne âgée n'a été trouvée. Pour les effets indésirables des statines en général, nous renvoyons à la question 3.

### 4.1.2. Avis des experts

#### 4.1.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Il est aussi important de dépister les conditions qui prédisposent à la toxicité musculaire, en particulier, l'âge, l'insuffisance rénale, la présence d'une cholestase hépatique (la majorité des statines étant excrétées dans la bile).

#### 4.1.2.2. Scheen (Scheen 2014)

L'amélioration des conditions de vie et des soins médicaux fait en sorte que la population âgée prend une proportion importante et de plus en plus grande dans notre société. Plus de 80% des personnes qui décèdent d'une maladie coronarienne sont âgées de plus de 65 ans. Par ailleurs, deux tiers à trois-quarts des personnes âgées de 65 ans et plus ont soit une maladie coronaire authentifiée, soit des stigmates d'athérosclérose plus ou moins prononcés. Outre l'avancée en âge en tant que telle, le vieillissement s'accompagne d'une augmentation de la prévalence de certaines pathologies considérées comme des facteurs de risque d'affections cardiovasculaires, dont le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale chronique (IRC) et l'hypercholestérolémie. Environ 25% des hommes et 42% des femmes âgés de plus de 65 ans ont un taux de cholestérol total > 240 mg/dL. Les personnes âgées sont donc un groupe à haut risque cardiovasculaire, mais la question peut se poser de l'intérêt de débiter ou de poursuivre un traitement hypolipidémiant chez celles-ci (Radermecker 2014).

La recherche bibliographique proposée se base essentiellement sur deux méta-analyses, une concernant des études réalisées chez des patients âgés (> 65 ans) en prévention secondaire (Afilalo 2008) et une réalisée chez des patients âgés (> 65 ans) en prévention primaire (Savarese 2013). Dans les deux cas de figure, il est reconnu que les données concernant les sujets âgés de plus de 80 ans sont très limitées de telle sorte qu'aucune conclusion ferme ne peut être tirée dans ce sous-groupe spécifique. En prévention secondaire, la recherche bibliographique conclut que les statines prescrites chez des sujets âgés réduisent la mortalité de toute cause (9 études, RR 0,78, IC à 95% 0,65-0,89, niveau de preuve de grade modéré), la mortalité de cause coronaire (9 études, RR 0,70, IC à 95% 0,53-0,83, niveau de preuve de grade modéré), les infarctus non mortels (8 études, RR 0,74, IC à 95% 0,60-0,89, niveau de preuve de grade modéré) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (5 études, RR 0,75, IC à 95% 0,56-0,94, niveau de preuve de grade élevé) (Afilalo 2008). En prévention primaire, la recherche bibliographique conclut que les statines prescrites chez des sujets âgés (âge moyen 73 années) ne réduisent pas la mortalité de toute cause (7 études, RR 0,94, IC à 95% 0,86-1,04, niveau de preuve de grade élevé) et la mortalité de cause cardiovasculaire (5 études, RR 0,91, IC à 95% 0,69-1,20, niveau de preuve de grade élevée), mais diminuent les infarctus du myocarde (5 études, RR 0,61, IC à 95% 0,44-0,85, niveau de preuve de grade élevé) et les AVC (5 études, RR 0,76, IC à 95% 0,63-0,94, niveau de preuve de grade élevé) (Savarese 2013). Les conclusions de ces méta-analyses nous semblent valides.

Diverses études ont démontré que les sujets âgés bénéficient d'une thérapie par statine pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire (Baigent 2010). Néanmoins, les données disponibles au delà de 80 ans sont très limitées et c'est le jugement clinique qui doit prévaloir à ce stade.

En **prévention primaire**, les mesures hygiéno-diététiques classiques doivent être recommandées en première intention. Il n'y a pas de raison évidente de débiter un traitement par statine chez une personne âgée, sous prétexte qu'elle présente une hypercholestérolémie, alors qu'elle n'a présenté aucune complication cardiovasculaire et ne présente aucun signe patent d'athérosclérose. Par contre, en **prévention secondaire**, les statines ont prouvé leur utilité même dans ce groupe d'âge. Bien que les premiers grands essais « statine » aient inclus relativement peu de patients âgés, les résultats ont été également très favorables dans cette sous-population (Baigent 2010). La « Scandinavian Simvastatin Survival Study » (4S) a montré que la simvastatine réduit la mortalité totale de 35% et la mortalité par insuffisance coronaire de 42%, dans les deux sexes et chez des patients âgés de 60 ans et plus suivis pendant 5 ans (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994). L'essai « Cholesterol and Recurrent Events » (CARE) a évalué l'effet de la pravastatine sur les événements coronaires après un infarctus du myocarde. Il a montré une réduction significative des événements coronaires majeurs (-32%), des décès d'origine coronaire (-45%) et des AVC (-40%) chez les personnes âgées. Le nombre de sujets âgés à traiter pendant 5 ans était de 11 pour prévenir un événement coronaire majeur et de 22 pour prévenir un décès d'origine coronaire (Lewis 1998).

L'étude PROSPER a été spécifiquement conçue pour tester l'efficacité et la sécurité d'une statine dans la population âgée (Shepherd 2002). Elle a recruté 5.804 sujets des deux sexes, âgés de 70-82 années, avec une histoire ou des facteurs de risque cardiovasculaire et une cholestérolémie de départ comprise entre 160 et 270 mg/dl. Après un suivi moyen de 3,2 années, un traitement par pravastatine 40 mg (entraînant une baisse du cholestérol total de 34%) a réduit le risque du critère composite principal (décès coronaire, infarctus non mortel et AVC) de 15% (HR 0,85 ; IC à 95% 0,74-0,97 ; p=0,014) avec une réduction significative des accidents coronaires (HR 0,81 ; IC à 95% 0,69-0,94 ; p=0,006), mais pas des AVC (sauf les accidents ischémiques transitoires). Par contre, le risque de nouveaux cancers était significativement accru dans le groupe pravastatine par rapport au groupe placebo (HR 1,25 ; IC à 95% 1,04-1,51 ; p=0,020), alors que cette augmentation n'était pas présente dans toutes les autres études avec la pravastatine ou avec les autres statines. La mortalité de cause coronaire a été réduite significativement dans le groupe pravastatine, mais pas la mortalité totale (Shepherd 2002). Ces résultats d'efficacité sur le plan coronarien (réduction significative de la mortalité de cause coronarienne : HR 0,80 ; IC à 95% 0,68-0,95 ; p=0,0091), sans effet significatif sur les AVC ni sur la mortalité totale, ont été confirmés dans une étude d'extension de l'étude PROSPER

récemment publiée, allant jusqu'à un suivi de 8,6 années, au cours duquel l'augmentation du taux de cancer n'a pas été retrouvée (Lloyd 2013).

Une méta-analyse récente a inclus 8 essais et 24.674 sujets de plus de 65 ans (42,7% femmes; âge moyen  $73,0 \pm 2,9$  années), à haut risque cardiovasculaire mais sans maladie cardiovasculaire établie (Savarese 2013). Elle a montré qu'un traitement par statine réduit significativement l'incidence des infarctus du myocarde (RR 0,606 ; IC à 95% 0,434-0,847;  $p=0,003$ ) et des accidents vasculaires thrombotiques (RR 0,762 ; IC à 95% 0,626-0,926;  $p=0,006$ ), mais sans prolonger significativement la survie à court terme (suivi moyen  $3,5 \pm 1,5$  années) (décès de toute cause : RR 0,941 ; IC à 95% 0,856-1,035;  $p=0,210$  et décès d'origine cardiovasculaire : RR 0,907 ; IC à 95% 0,686-1,199;  $p=0,493$ ). Aucune différence dans l'incidence de nouveaux cancers n'a été observée entre le groupe statine et le groupe placebo (RR 0,989 ; IC à 95% 0,851-1,151;  $p=0,890$ ). Cette méta-analyse a été reprise et discutée par le groupe bibliographique.

Une autre méta-analyse s'est consacrée aux études de prévention secondaire chez les sujets âgés (Afilalo 2008). Elle a inclus 9 essais ayant enrôlé 19.569 patients avec un âge allant de 65 à 82 ans. Le taux de mortalité de toute cause a été de 15,6% sous statine et de 18,7% sous placebo. Cette différence absolue correspond à une réduction du risque relatif de 22% sur 5 ans (RR 0,78; IC à 95% 0,65-0,89). Par ailleurs, les statines réduisent significativement la mortalité d'origine coronaire (RR 0,70; IC à 95% 0,53-0,83), les infarctus non mortels (RR 0,74; IC à 95% 0,60-0,89), les procédures de revascularisation (RR 0,70; IC à 95% 0,53-0,83) et les AVC (RR 0,75; IC à 95% 0,56-0,94). Le nombre de sujets à traiter pour sauver une vie est estimé à 28 (IC à 95% 15-56).

Enfin, ces résultats, obtenus dans des essais cliniques contrôlés, ont été confirmés, dans des conditions de vie réelle, dans un registre de patients avec infarctus du myocarde en Suède. Un traitement par statine s'est révélé être associé à une réduction de la mortalité cardiovasculaire chez des patients très âgés, sans augmenter le risque de cancer (Gransbo 2010).

La sécurité d'emploi d'une statine chez la personne âgée peut être plus problématique en raison d'une polymédication, susceptible d'accroître le risque d'interactions médicamenteuses, et d'une fragilité accrue, pouvant aggraver les plaintes liées à une myopathie et le risque d'insuffisance rénale en cas de rhabdomyolyse (Scheen 2014a). Il est conseillé de débiter avec une dose plus faible chez le sujet âgé et d'augmenter progressivement la posologie. Un autre problème, non spécifique à la personne âgée mais pouvant être encore plus marqué dans cette tranche d'âge, est le manque d'observance au traitement prescrit, y compris dans les suites d'une manœuvre de revascularisation coronaire (Kulik 2011). Rappelons qu'une statine prise de façon trop irrégulière perd son efficacité de prévention cardiovasculaire.

**Tableau 9** : Prise en charge des dyslipidémies chez le patient âgé pour réduire le risque cardiovasculaire selon les recommandations européennes de 2012 (Reiner 2011)

Recommandations	Classe de recommandation	Niv.de preuve
Un traitement par statine est recommandé pour les patients âgés ayant présenté un événement cardiovasculaire, de la même manière que pour les sujets plus jeunes.	I	B
Comme les sujets âgés présentent souvent des comorbidités et une pharmacocinétique altérée, il est recommandé de commencer la thérapie hypolipémiante à faible dose et de titrer soigneusement pour atteindre les valeurs cibles des lipides (mêmes valeurs que pour les sujets plus jeunes)	I	C
Une thérapie par statine peut être instaurée chez les sujets âgés sans antécédent cardiovasculaire, particulièrement en présence d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire en plus de l'âge.	IIb	B

### 4.1.3. Conclusion du jury

#### 4.1.3.1. Âge 65-80

##### 4.1.3.1.1. Traitement non médicamenteux

Le jury recommande de consommer une nourriture saine et variée, de pratiquer de l'exercice physique, mais aussi d'arrêter de fumer pour tous les patients (GRADE C, forte recommandation).

##### 4.1.3.1.2. Traitement médicamenteux

Sur base de données limitées, le jury a décidé que le traitement en prévention primaire chez les patients entre 65 et 80 ans pouvait éventuellement être envisagé pour un nombre limité de personnes présentant des facteurs de risque supplémentaires, à condition de prendre en compte l'espérance de vie, l'état nutritionnel, la comorbidité et autres facteurs liés au patient (GRADE C, faible recommandation).

Le jury estime qu'un traitement avec des statines est recommandé en prévention secondaire, à condition de commencer avec prudence et d'être vigilant par rapport aux effets indésirables (comme la myopathie et une hausse de CK), mais aussi de tenir compte de l'espérance de vie, de l'état nutritionnel, de la comorbidité et autres facteurs liés au patient (GRADE B, forte recommandation).

#### 4.1.3.2. Âge > 80 ans

##### 4.1.3.2.1. Mesures non médicamenteuses

Le jury recommande une alimentation saine et variée (surtout pas de régime restrictif) ainsi que de l'exercice physique (GRADE C, forte recommandation).

##### 4.1.3.2.2. Thérapie médicamenteuse

Considérations fondées sur les recherches en littérature et les experts :

- Nous disposons de peu de données concernant la prévalence de l'hyperlipidémie chez les individus très âgés.
- Ceux-ci courent un risque cardiovasculaire élevé uniquement sur base de leur âge.
- On dispose de peu de données concernant l'efficacité des statines chez les personnes très âgées.
- Les données qui existent ne montrent aucun effet sur la mortalité totale.
- Les individus très âgés sont plus sensibles à la médication et présentent un plus grand risque d'interactions médicamenteuses en raison de la polypharmacie.
- Aucune donnée spécifique relative à la sécurité n'est disponible pour ce groupe.

## Prévention primaire

### - Commencer les statines chez les 80+

Sur base des arguments précités, le jury ne recommande pas de commencer un traitement aux statines en prévention primaire chez les patients âgés de 80+ (GRADE C, forte recommandation).

### - Poursuivre la thérapie

En cas de thérapie existante, la décision de poursuivre ou non le traitement dépendra de l'espérance de vie, de l'état nutritionnel, de la comorbidité et autres facteurs liés au patient (GRADE C, forte recommandation).

## Prévention secondaire/tertiaire

Le jury conseille de décider individuellement de commencer une thérapie en prévention secondaire en fonction de l'espérance de vie, de l'état nutritionnel, de la comorbidité et autres facteurs liés au patient (GRADE C, forte recommandation).

## 4.2. Patients diabétiques

### 4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 4.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le risque cardiovasculaire des diabétiques est considéré comme élevé à très élevé.

Les cibles pour le LDL-C ou l'intensité du traitement par statine dépendent des facteurs de risque additionnels.

#### Diabétiques

ESC-EAS 2011; AACE 2012; ESC 2013; UMHS 2012; CCS 2013; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012; ACC AHA2013/cvr

#### Évaluation du risque :

Tous les patients souffrant de diabète de type 2 sont considérés comme des patients courant un risque élevé à très élevé ; les patients souffrant de diabète de type 1 et de micro-albuminurie sont considérés comme des patients courant un risque élevé à très élevé (ESC 2011, ESC 2013)

Ou

Diabétiques > 40 ans, diabétiques dont la maladie évolue depuis au moins 15 ans, diabétiques ayant une atteinte microvasculaire, diabétiques âgés de 40-75 ans : risque élevé (sur une échelle de 3 degrés : faible-intermédiaire-élevé) (CCS 2013)

Ou

Diabétiques (type 1, type 2) ayant 1 ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et/ou une lésion d'un organe cible : risque très élevé (ACC-AHA 2013/bc)

Diabétiques (type 1, type 2) sans facteurs de risque cardiovasculaire et/ou lésions d'un organe cible : risque élevé (ACC-AHA 2013/bc)

On recommande de vérifier (annuellement) le profil lipidique (AACE)

### Marqueurs de dépistage :

Le dosage direct du LDL-C est recommandé (AACE 2012)

Le C non-HDL, l'apolipoprotéine B sont des marqueurs alternatifs (AACE 2012)

Les marqueurs secondaires (apoB) sont recommandés (ESC 2011)

### Cibles thérapeutiques :

Le C non-HDL doit être considéré comme une cible thérapeutique secondaire (ESC 2011, ESC 2013)

Le dosage complémentaire de l'apoB (ou du rapport apoB/apoA1) est recommandé chez les diabétiques de type 2 (ESC 2011, AACE 2012)

Chez les diabétiques de type 1, en présence d'une micro-albuminurie et d'une atteinte rénale, une réduction de 30% du LDL-C au moyen de statines (ou éventuellement d'un traitement combiné) est recommandée, quel que soit le taux initial de LDL-C (ESC 2011)

Chez les diabétiques de type 2 souffrant de maladie cardiovasculaire chroniques ou d'insuffisance rénale chronique (IRC), et chez les patients indemnes de maladie cardiovasculaire, mais âgés de plus de 40 ans et qui courent un ou plusieurs risques additionnels de maladie cardiovasculaire ou présentant des marqueurs de lésions des organes cibles :

a) cible primaire : LDL-C < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dl) (ESC 2011) ou > 50% de réduction du LDL-C (ESC 2013)

b) éventuellement cibles secondaires : C non-HDL < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dl) (ESC 2013) et apoB < 80 mg/dl (ESC 2011)

Chez les diabétiques de type 2 (sans risque cardiovasculaire supplémentaire et sans lésions d'organes cibles) :

a) cible primaire : LDL-C < 2,5 mmol/L (< 100 mg/dl)

b) éventuellement cibles secondaires : C non-HDL < 3,3 mmol/L (130 mg/dl) (ESC 2013) et apoB < 100 mg/dL (ESC 2011)

Ou

Patients diabétiques : apoB < 90 mg/dL

Patients diabétiques présentant 1 ou plusieurs facteurs de risque additionnels : apoB < 80 mg/dL (AACE 2012)

Ou

Diabétiques sans risques cardiovasculaires additionnels et < 40 ans : un traitement (par statine) peut être différé (rapport coûts/bénéfices marginal) (UMHS 2012)

Ou

Prévention primaire en cas de diabète et de LDL-C compris entre 70-189 mg/dL

- Statine à dose modérée chez les adultes de 40-75 ans
- Statine à dose élevée chez les adultes de 40-75 ans si le risque d'ASCVD estimé à 10 ans est  $\geq 7,5\%$
- Si < 40 ou > 75 ans : étudier le rapport risques/bénéfices

Prévention secondaire ou LDL-C  $\geq 190$  mg/dL : statine à dose élevée (ACC-AHA 2013/bc)

#### Quel traitement pharmacologique ?

Diabétiques de type 2 : statine

L'intensification du traitement par statine doit être envisagée avant de passer à un traitement combinant une statine + de l'ézétimibe (ESC 2013)

Un traitement combiné est recommandé si une monothérapie ne permet pas d'atteindre les cibles thérapeutiques

#### Quelles précautions ?

Rechercher une détérioration du contrôle glycémique.

#### 4.2.1.2. Que disent les études ?

Aucune recherche complémentaire en littérature n'a été menée à propos de l'efficacité théorique. Aucune donnée ne différencie la sécurité des statines chez les patients diabétiques et non-diabétiques.

#### 4.2.2 Avis des experts

##### 4.2.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Si un risque de survenue d'un diabète est identifié sous traitement par statine, il est important de rappeler ici que cet effet « diabétogène » n'est absolument pas une contre-indication à traiter par statine les patients déjà porteurs d'un diabète (type 1 ou type 2), qui sont de facto à haut risque vasculaire et doivent bénéficier de l'effet thérapeutique bien établi des statines dans ce groupe.

##### 4.2.2.2. Scheen (Scheen 2014)

Les patients diabétiques représentent une population dont le risque cardiovasculaire est accru par rapport à la population non diabétique. Les études observationnelles ont montré que le risque relatif est multiplié par environ 2 chez l'homme et par 3 à 4 chez la femme. Par ailleurs, le pronostic après un accident coronarien aigu est moins favorable chez un patient diabétique par comparaison à une personne non diabétique (Ryden 2013).

Dans la population diabétique, il convient de distinguer les patients avec un diabète de type 1 et les patients avec un diabète de type 2. Les **patients avec un diabète de type 1**, les moins nombreux (moins de 10% de tous les diabétiques, environ 50.000 en Belgique), sont caractérisés par une maladie hyperglycémique relativement pure, sans présence concomitante d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Le profil lipidique d'un patient avec un diabète de type 1 bien équilibré est, en général, super-normal. Il est admis que le patient avec un diabète de type 1 qui ne présente pas de néphropathie diabétique a un risque cardiovasculaire sensiblement comparable à un patient non diabétique. Par contre, s'il existe une néphropathie diabétique (caractérisée, d'abord, par la présence d'une microalbuminurie puis d'une protéinurie avec chute concomitante du débit de filtration glomérulaire ou DFG), il est reconnu que le risque cardiovasculaire est significativement accru, ce qui fait rentrer alors ces patients avec un diabète de type 1 dans la catégorie des patients à risque élevé voir très élevé (Reiner 2011). Il en résulte un abaissement de la cible en ce qui concerne le taux de cholestérol LDL et une prescription conseillée de statine pour atteindre le niveau optimal. Il faut cependant noter qu'il n'existe aucune étude clinique ayant testé l'efficacité d'un traitement hypolipidémiant, et en particulier d'une statine, dans la population avec un diabète de type 1.

Les **patients avec un diabète de type 2** sont les plus nombreux (environ 600.000 connus et méconnus en Belgique), mais également les plus à risque de complications cardiovasculaires. En effet, ces patients cumulent, habituellement, plusieurs facteurs de risque regroupés sous le vocable « syndrome métabolique ». Ainsi, 80% des patients avec un diabète de type 2 ont un syndrome métabolique, à savoir au moins deux autres anomalies, en plus de leur hyperglycémie, parmi une obésité abdominale, une hypertension artérielle et une dyslipidémie athérogène (triglycérides

élevés, cholestérol HDL abaissé). Dans les recommandations internationales, ces patients sont considérés comme à haut risque ou à très haut risque (Reiner 2011). La présence d'une néphropathie diabétique accroît encore ce risque cardiovasculaire (Doggen 2013). Les cliniciens sont plus attentifs à abaisser suffisamment le taux de cholestérol LDL face à un patient avec un diabète de type 2 connu que si le diabète de type 2 reste méconnu (Brown 2013).

Pour la plupart, les données relatives aux effets bénéfiques d'un traitement par statine dans la population avec un diabète de type 2 proviennent d'analyses de sous-groupes diabétiques enrôlés dans de grandes études de prévention cardiovasculaire, comme la « Heart Protection Study » (HPS) (Collins 2003). L'analyse des résultats chez les 5.963 patients avec un diabète de type 2 de cet essai contrôlé a montré une réduction d'environ 25% des événements cardiovasculaires majeurs (comme dans la population non diabétique) avec la simvastatine 40 mg par rapport à un placebo. Ce bénéfice s'est vérifié dans tous les sous-groupes étudiés, séparés en fonction de la durée du diabète, de la qualité du contrôle glycémique, de la coexistence d'une hypertension artérielle, d'un âge supérieur à 65 ans, d'une cholestérolémie inférieure à 5,0 mmol/L (193 mg/dL) ou encore de l'existence d'un antécédent cardiovasculaire. Une seule étude a été réalisée exclusivement dans une population avec un diabète de type 2, l'étude CARDS (« Collaborative Atorvastatin Diabetes Study ») (Colhoun 2004). Cette étude, portant sur 2.838 patients avec un diabète de type 2 sans antécédents cardiovasculaires (prévention primaire)<sup>13</sup>, a montré, après un suivi médian de 3,9 années (arrêt de l'étude 2 ans plus tôt qu'initialement prévu), une réduction de 37% des événements cardiovasculaires majeurs (risque relatif ou RR 0,63 ; IC 95% 0,48-0,83 ; p=0,001) avec un traitement par atorvastatine 10 mg par rapport à un placebo. Cet effet favorable concernait les événements coronariens aigus (-36%), les procédures de revascularisation coronaire (-31%) et les AVC (-48%). La mortalité totale a été réduite de 27% (RR 0,73 ; IC 95% 0,52-1,00 ; p=0,059). Traiter 1.000 patients avec un diabète de type 2 pendant 4 ans par atorvastatine 10 mg aboutirait à éviter 37 événements cardiovasculaires majeurs, sans accroître le risque de manifestations indésirables de façon notable. Une analyse pharmaco-économique, réalisée à partir de ces données et de la situation belge, a montré un impact positif d'un traitement par atorvastatine 10 mg dans la population avec un diabète de type 2 (Annemans 2010).

Une méta-analyse a évalué les données de 18.686 personnes diabétiques (1.466 personnes avec un diabète de type 1 et 17.220 personnes avec un diabète de type 2), comparées à celles de 71.370 personnes non diabétiques dans 14 essais cliniques ayant testé les effets d'une statine par rapport à un placebo (Kearney 2008). Après un suivi moyen de 4,3 années, une réduction significative de la mortalité toute cause de 9% pour une diminution de 1 mmol/L de cholestérol LDL a été observée dans la population diabétique (RR 0,91 ; IC à 99% 0,82-1,01 ; p=0,02)<sup>14</sup>, comparable à la réduction de 13% dans la population non diabétique (RR 0,87 ; IC à 99% 0,82-0,92 ; p<0,0001). Cet effet bénéfique résulte d'une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire (RR 0,87 ; IC à 99% 0,76-1,00 ; p=0,008)<sup>15</sup>, sans effet sur la mortalité non cardiovasculaire (RR 0,97 ; IC à 99% 0,82-1,16 ; p=0,7). Il y a eu une réduction significative de 21% des accidents cardiovasculaires majeurs par diminution de 1 mmol/L du cholestérol LDL chez les personnes diabétiques (RR 0,79 ; IC à 99% 0,72-0,86 ; p<0,0001), similaire à celle observée dans la population non diabétique (RR 0,79 ; IC à 99% 0,76-0,82 ; p<0,0001). Dans la population diabétique, le traitement par statine réduit l'incidence des infarctus myocardiques et des décès coronaires (RR 0,78 ; IC à 99% 0,69-0,87 ; p<0,0001), des procédures de revascularisation coronaire (RR 0,75 ; IC à 99% 0,64-0,88 ; p<0,0001) et des AVC (RR 0,79 ; IC à 99% 0,67-0,93 ; p=0,0002). Chez ces sujets diabétiques, le bénéfice relatif apporté par la statine s'est révélé similaire que les patients aient eu ou non un antécédent cardiovasculaire, et indépendamment de leurs caractéristiques à l'inclusion. Après un suivi de 5 années, il y a eu 42 (IC à

<sup>13</sup> Le jury n'est pas d'accord avec cette affirmation de prévention « primaire » : dans cette étude, pour être inclus, les patients devaient présenter un diabète de type 2 ET au moins 1 des critères suivants : rétinopathie, albuminurie, tabagisme, hypertension artérielle. Suivant les définitions en début de ce rapport du jury, la majorité des patients de cette étude ne sont pas en prévention primaire.

<sup>14</sup> Une réduction de la mortalité de toute cause de 9% pour une diminution de 1 mmol/L de cholestérol LDL avec un RR à 0,91 (IC à 99% de 0,82-1,01 et p=0,02) n'est PAS statistiquement significative.

<sup>15</sup> Une réduction de la mortalité cardiovasculaire avec un RR à 0,87 mais un IC à 99% de 0,76 à 1,00 peut difficilement être qualifiée de statistiquement significative et est cliniquement non pertinente.



95% 30-55) événements cardiovasculaires majeurs en moins pour 1.000 patients diabétiques traités par statine. Ces résultats plaident pour un traitement par statine chez tous les patients diabétiques qui sont à haut risque d'événements cardiovasculaires (Kearney 2008). Comme le risque cardiovasculaire initial est plus élevé chez les patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques, la réduction de risque absolu s'avère supérieure dans la population diabétique, ce qui aboutit à une diminution du nombre de sujets à traiter (NST) pour éviter un événement cardiovasculaire, reflet de la rentabilité globale de l'intervention (Annemans 2010).

Il faut signaler que les statines ne modifient pas le contrôle glycémique des patients avec un diabète de type 2, comme montré dans une autre méta-analyse récente (Zhou 2013). Au vu d'un risque absolu de développer un diabète de type 2 faible et apparemment négligeable en regard des bénéfices cardiovasculaires apportés par les statines, l'ensemble de ces données ne doit pas faire modifier l'approche thérapeutique recommandée en pratique clinique (Sattar 2010).

Pour Scheen, chez les patients diabétiques de type 2 : comme les patients souffrant d'un diabète de type 2 présentent souvent une dyslipidémie mixte athérogène, caractérisée par une hypertriglycéridémie et un taux de cholestérol HDL abaissé, un traitement par un fibrate (en particulier, le fénofibrate) pourrait s'avérer intéressant dans cette population, puisque cette classe pharmacologique cible plus particulièrement ces anomalies du profil lipidique. Hélas, aucun essai clinique contrôlé d'envergure n'a testé l'efficacité du fénofibrate chez des patients avec diabète de type 2 sélectionnés spécifiquement en fonction de leurs anomalies du profil lipidique. Dans une population de patients avec diabète de type 2 tout venant (n=9.795, dont 20-25% avec antécédents cardiovasculaires), l'étude FIELD n'a pas montré de réduction significative du risque d'événements coronaires (critère d'évaluation primaire), mais bien du risque d'événements cardiovasculaires (retenu seulement comme critère de jugement secondaire). Par ailleurs, dans cette étude, il y a eu un déséquilibre dans la prescription de statine entre le groupe fénofibrate et le groupe placebo, ce qui rend délicate l'interprétation des résultats et les conclusions qui peuvent en être tirées (Keech 2005). Dans l'étude ACCORD-LIPID, chez des patients avec diabète de type 2 traités systématiquement par simvastatine, l'ajout du fénofibrate n'a réduit l'incidence d'événements cardiovasculaires que dans un sous-groupe caractérisé par un taux de triglycérides supérieur à 204 mg/dL et un taux de HDL inférieur à 34 mg/dL (Ginsberg 2010). Dans une méta-analyse reprenant les études avec les fibrates, une réduction significative des événements coronariens, sans effets sur le risque d'AVC ni sur la mortalité totale ou coronaire, a été rapportée (Jun 2010). Dans une autre méta-analyse des essais relatifs aux fibrates dans la prévention des événements cardiovasculaires chez 11.590 patients avec diabète de type 2, les fibrates ont été associés à une réduction de 21% des infarctus non fatals, mais n'ont pas eu d'effets sur la mortalité coronaire ni sur la mortalité totale (Saha 2010). Enfin, les résultats d'un grand essai clinique avec l'acide nicotinique (la niacine), molécule qui augmente le plus fortement le taux de cholestérol HDL, se sont révélés décevants, malgré une amélioration du profil lipidique, de telle sorte que cette stratégie hypolipidémiante n'est plus prise en considération pour prévenir les maladies cardiovasculaires, en particulier dans la population de diabète de type 2 (Boden 2011). Une autre combinaison possible serait d'associer une statine et de l'ézétimibe chez les patients avec diabète de type 2 à haut risque qui n'atteignent pas la cible en ce qui concerne le taux de cholestérol LDL (Scheen 2009). On ne dispose cependant pas encore d'études démontrant une réduction des événements cardiovasculaires avec cette combinaison dans la population présentant un diabète de type 2.

**Tableau 10** : Prise en charge des dyslipidémies chez le patient diabétique pour réduire le risque cardiovasculaire selon les recommandations européennes de 2012 (Reiner 2011)

Recommandations	Classe de recommandation	Niv. de preuve
Chez tous les patients diabétiques de type 1, en présence d'une microalbuminurie et d'une insuffisance rénale, il est recommandé d'abaisser le cholestérol LDL (d'au moins 30%), prioritairement à l'aide d'une statine (ou éventuellement d'une combinaison médicamenteuse) et ce, indépendamment de la concentration basale de cholestérol LDL	I	C
Chez les patients diabétiques de type 2 avec antécédent cardiovasculaire ou insuffisance rénale et chez ceux sans problème cardiovasculaire mais âgés de plus de 40 ans et présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire ou un marqueur d'atteinte d'un organe cible, l'objectif recommandé est, d'abord, un taux de cholestérol LDL < 70 mg/dL et, ensuite, un taux de cholestérol non-HDL-C < 100mg/dL et d'apoB < 80mg/dL	I	B
Chez tous les autres patients diabétiques de type 2, l'objectif primaire est un taux de cholestérol LDL < 100mg/dL. Les cibles secondaires sont un taux de cholestérol non-HDL-C < 130 mg/dL et d'apoB < 100 mg/dL	I	B

**Tableau 11** : Prise en charge des dyslipidémies chez le patient diabétique (avec un taux de cholestérol LDL entre 70 et 189 mg/dL) pour réduire le risque cardiovasculaire selon les recommandations américaines de 2013 (Stone 2013)

Recommandations	Classe de recommandation	Niv. de preuve
Un traitement par statine d'intensité modérée devrait être initié ou poursuivi chez les patients diabétiques âgés de 40 à 75 ans	I (Forte)	A
Un traitement par statine de haute intensité est indiqué pour les patients diabétiques âgés de 40 à 75 ans présentant un risque d'accident cardiovasculaire estimé $\geq 7,5\%$ (sauf contre-indication).	Ila (Opinion d'expert)	B
Chez les patients diabétiques âgés de moins de 40 ou plus de 75 ans, il est raisonnable d'évaluer le potentiel de risque cardiovasculaire et de prendre en compte les bénéfices/effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les préférences des patients au moment de décider d'initier, poursuivre ou intensifier un traitement par statine.	Ila (Opinion d'expert)	C

### 4.2.3 Conclusion du jury

Le jury recommande de considérer tous les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 présentant des signes de microangiopathie ou un facteur de risque majeur associé comme des patients à risque très élevé de complications cardiovasculaires.

Les valeurs cibles pour le cholestérol proposées dans la littérature sont provisoires et basées sur un consensus.

On recommande de continuer la thérapie en cas de diabète de type 2 nouvellement apparu sous une thérapie aux statines (GRADE B, forte recommandation).

Lorsqu'on décide de commencer une thérapie, il faut tenir compte du profil du patient (espérance de vie, état nutritionnel, comorbidité...) et d'autres facteurs de risque, lesquels doivent être abordés correctement.

## 4.3 Patients souffrant d'insuffisance rénale

### 4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 4.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Dans la plupart des recommandations, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est mentionnée comme un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Certaines recommandations considèrent automatiquement l'IRC comme un « risque élevé » pour le développement de maladies cardiovasculaires.

Insuffisance rénale chronique (IRC)
ESC-EAS 2011; AACE 2012; ESC 2013; UMHS 2012; CCS 2013; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012; ACC AHA2013/cvr
<u>Évaluation du risque :</u> Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC – DFG < 60 mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> ) courent automatiquement un risque cardiovasculaire élevé à très élevé (dans la plupart des recommandations) et ils doivent faire l'objet d'une recherche de dyslipidémie (ESC 2011, CCS 2012).
<u>Cibles thérapeutiques :</u> Le LDL-C est la cible primaire ; le C non-HDL peut être considéré comme une cible thérapeutique secondaire ; le LDL cible doit être adapté au degré d'insuffisance rénale (ESC 2012) Pour les patients courant un risque très élevé : le LDL cible est < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) et/ou il faut obtenir au moins 50% de réduction du LDL si la cible thérapeutique n'est pas atteinte.
<u>Quel traitement pharmacologique ?</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Envisager un traitement hypolipémiant, étant donné le risque cardiovasculaire élevé (ESC 2011)</li><li>- LDL cible en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale (ACC-AHA 2013/bc)</li><li>- Statines (pour limiter quelque peu la perte de fonction rénale, et en raison de leur effet bénéfique sur la protéinurie pathologique) (dans la plupart des recommandations)</li><li>- Éventuellement statines en traitement combiné pour atteindre un LDL-C &lt; 1,8 mmol/L. Le fénofibrate est a) déconseillé si l'eDFG est &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, b) administré à une dose maximale de 54 mg/jour si l'eDFG est entre 30 et 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et c) arrêté si l'eDFG chute en dessous de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> durant le traitement (ACC-AHA 2013/b)<sup>16</sup></li></ul>
<u>Quelles précautions ?</u> Diminution de la dose de statines (dose élevée → dose modérée) (étant donné la prédisposition aux effets indésirables)

### 4.3.2 Avis de l'expert : Scheen (Scheen 2014)

Compte tenu du vieillissement de la population et de la meilleure prise en charge de certaines pathologies aiguës (dont l'infarctus du myocarde), la prévalence des personnes atteintes d'une insuffisance rénale chronique (IRC) est en augmentation. La présence d'une insuffisance rénale, caractérisée par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), accroît le risque cardiovasculaire. C'est le cas dans la population diabétique (Doggen 2013), comme déjà discuté, mais aussi quelle que soit l'origine de l'insuffisance rénale.

<sup>16</sup> En Belgique, le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) mentionne que le fénofibrate est contreindiqué en cas d'insuffisance rénale (sans autre précision).

Les patients avec IRC sont souvent porteurs d'une dyslipidémie complexe, associant une augmentation des taux de triglycérides avec un abaissement du taux de cholestérol HDL, une augmentation des concentrations de cholestérol non-HDL, des apoprotéines B et de la proportion des particules LDL petites et denses. En bref, ce type de dyslipidémie athérogène ressemble à celle présente dans le diabète de type 2. Bien que la dyslipidémie soit mixte et complexe, l'objectif prioritaire du traitement reste l'abaissement du taux de cholestérol LDL, avec comme objectif secondaire une diminution du taux de cholestérol non-HDL (Reiner 2011).

Des analyses post-hoc ont montré que les patients avec IRC de stade 2-3 bénéficient d'un traitement par statine (Reiner 2011). Ainsi, dans le « Pravastatin Pooling Project » (PPP) ayant inclus 19.737 sujets suivis pendant une durée médiane de 64 mois, les patients avec IRC traités par pravastatine ont eu une réduction significative de la mortalité toute cause (RR 0,81 ; IC à 95% 0,73-0,89). Dans la « Heart Protection Study » (HPS), la réduction absolue du risque de mortalité a été de 11% dans un sous-groupe de patients avec une IRC légère en comparaison à une réduction de 5,4% dans l'ensemble de la cohorte. Les résultats sont moins évidents dans les stades plus avancés de l'IRC, notamment en raison du plus faible nombre de patients de ce type inclus dans les essais cliniques contrôlés. Deux grandes études observationnelles réalisées chez des patients en hémodialyse n'ont pas montré de réduction significative de la mortalité avec un traitement par statine (Reiner 2011).

L'étude SHARP a été spécifiquement réalisée chez 9.270 patients sans antécédents coronariens mais avec IRC, avant le stade de la dialyse (2/3 des patients) ou déjà en dialyse (1/3 des patients) (Baigent 2011). Les événements athérosclérotiques majeurs ont été réduits de 17% (RR 0,83 ; IC à 95% 0,74-0,94;  $p=0,0021$ ) avec un traitement combinant de la simvastatine et de l'ézétimibe. Les événements coronariens (décès et infarctus non mortels) n'ont pas été diminués de façon significative (RR 0,92 ; IC à 95% 0,76-1,11;  $p=0,37$ ), mais bien les AVC non hémorragiques (RR 0,75 ; IC à 95% 0,60-0,94;  $p=0,01$ ) et les procédures de revascularisation artérielle (RR 0,79 ; IC à 95% 0,68-0,93;  $p=0,0036$ ) chez les patients traités par une combinaison simvastatine plus ézétimibe par rapport à ceux recevant un placebo. Dans cette étude, l'analyse par sous-groupe n'a pas montré d'hétérogénéité entre les patients dialysés et non dialysés.

L'efficacité des statines chez les sujets insuffisants rénaux a été analysée dans plusieurs méta-analyses récentes, dont certaines de la Cochrane Collaboration aux différents stades de l'IRC (Palmer 2012). Elles démontrent une efficacité incontestable d'un traitement par statine chez les patients non dialysés (Navaneethan 2009), mais plus douteuse chez les patients dialysés, malgré une réduction significative de la cholestérolémie (Palmer 2013), et relativement incertaine chez les patients après transplantation rénale (Palmer 2013). Les conclusions des méta-analyses peuvent cependant diverger. Ainsi, une autre méta-analyse (indépendante de la Cochrane Collaboration) conclut à une réduction significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients avec IRC, y compris chez ceux en dialyse, ce qui plaide en faveur d'un bénéfice de cette combinaison aux différents stades de l'IRC (Hou 2013).

Les patients avec IRC sont plus fragiles et peuvent présenter davantage de manifestations médicamenteuses indésirables. Les effets indésirables pourraient, en partie, limiter les gains potentiels procurés par les statines chez les sujets avec IRC (Erickson 2013). Dans l'étude SHARP, les manifestations indésirables ont cependant été très rares. En outre, les patients avec IRC reçoivent, le plus souvent, d'autres médicaments qui peuvent les exposer à diverses interactions médicamenteuses. Les médicaments avec élimination hépatique préférentielle doivent être privilégiés chez les patients avec IRC, mais il faut se méfier des statines métabolisées par le cytochrome 3A4, plus à risque de subir ou d'exercer des interactions médicamenteuses. Les fibrates, éliminés par voie rénale, doivent être évités lorsque la DFG est en-dessous de 50 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> (Descamps 2012b). Néanmoins, une méta-analyse a révélé un effet favorable des fibrates sur le pronostic cardiovasculaire des patients avec IRC et également un effet positif sur certains marqueurs de la néphropathie (Jun 2012).

L'IRC est considérée comme un « équivalent coronaire ». Il en résulte que les patients avec IRC en prévention primaire doivent recevoir la même attention qu'un patient sans IRC, mais en prévention secondaire. Les recommandations de prise en charge de l'hyperlipidémie chez la personne avec IRC sont résumées dans le tableau 12 (Reiner 2011).

**Tableau 12** : Prise en charge des dyslipidémies chez le patient avec insuffisance rénale chronique (IRC) modérée à sévère (stades 2-4, DFG entre 15 et 89 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) pour réduire le risque cardiovasculaire selon les recommandations européennes de 2012 (Reiner 2011)

Recommandations	Classe de recommandation	Niveau de preuve
L'IRC est reconnue comme étant un équivalent de risque coronarien ; la réduction du taux de cholestérol LDL est recommandée comme cible primaire du traitement	I	A
L'abaissement du taux de LDL-C réduit le risque cardiovasculaire chez les patients avec IRC et est donc un objectif	Ila	B
Les statines doivent être utilisées pour ralentir la perte de la fonction rénale et donc protéger contre l'IRC terminale nécessitant une dialyse	Ila	C
Puisque les statines ont un effet bénéfique sur un taux de protéinurie pathologique (> 300 mg/jour), elles devraient être utilisées chez les patients avec IRC de stade 2-4	Ila	B
En cas d'IRC modérée à sévère, les statines, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments, devraient être utilisées pour atteindre un taux de cholestérol LDL < 70 mg/dL	Ila	C

### 4.3.3 Conclusion du jury

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave sont considérés comme des patients à haut risque et doivent être traités en conséquence (GRADE C, forte recommandation). Il faut éviter de hautes doses de statines et le fénofibrate est contreindiqué (GRADE C, forte recommandation).

Lorsqu'on décide de commencer une thérapie, il faut tenir compte du profil du patient (espérance de vie, état nutritionnel, comorbidité...) et d'autres facteurs de risque, lesquels doivent être abordés correctement.

## 4.4. Patients souffrant d'insuffisance hépatique

### 4.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Pas d'étude de la littérature hors guides de pratique.

#### 4.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

On ne trouve aucune information concernant l'insuffisance hépatique dans les guides de pratique.

### 4.4.2 Avis des experts

#### 4.4.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Il est aussi important de dépister les conditions qui prédisposent à la toxicité musculaire, en particulier, l'âge, l'insuffisance rénale, la présence d'une cholestase hépatique (la majorité des statines étant excrétées dans la bile),

Gestion des statines en cas d'élévation des enzymes hépatiques (aminotransférases) : en cas de maladie avec cytolysse ou cholestase hépatique progressive, les statines sont généralement contre-indiquées ; s'il y a indication imposée par un très haut risque cardiovasculaire, la pravastatine est préférable, car moins métabolisée ; en cas d'élévation enzymatique modérée (< 3 fois vns), généralement associée à une stéatose hépatique (dans le cadre de syndrome métabolique), des études contre placebo n'ont pas montré d'aggravation ou d'incidence accrue d'hépatotoxicité sous statine ; celles-ci peuvent donc être utilisées avec monitoring enzymatique régulier (par exemple /3 mois).

#### **4.4.2.2. Scheen** (Scheen 2014)

Il y a un manque de données factuelles concernant les patients avec insuffisance hépatique dans la littérature, en particulier il n'y a aucune méta-analyse disponible.

#### **4.4.3. Conclusion du jury**

Les statines ne sont pas contre-indiquées chez les personnes dont les enzymes hépatiques sont modérément élevées (en cas de stéatose hépatique généralement). En cas d'insuffisance hépatocellulaire, les statines sont contre-indiquées (GRADE C, forte recommandation).

## 5. Usage rationnel des statines (et autres hypolipidémiants)

### 5.1. Quelles sont les indications validées de l'initiation d'un traitement par statine, et laquelle ?

#### 5.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

##### 5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Voir le point 1.2.1.

#### 5.1.2. Avis des experts

##### 5.1.2.1. Foulon (Foulon 2014)

###### 5.1.2.1.1. Concepts généraux liés à l'observance thérapeutique

Le concept d'**observance thérapeutique** décrit le plus souvent 'la mesure dans laquelle le patient observe les conseils de santé'. Elle peut concerner la prise de médicaments, le suivi d'un régime ou le changement d'un mode de vie (Cramer 2008).

Quand l'observance thérapeutique porte sur les médicaments, elle consiste en 'la mesure dans laquelle le patient suit les conseils concernant l'usage du médicament' (Cramer 2008). Lorsqu'un patient prend des médicaments, il passe par plusieurs phases distinctes, chacune présentant plusieurs problèmes typiques en matière d'observance thérapeutique (voir figure 2).

La première phase englobe le **début du traitement** (en anglais : « drug initiation »). Il s'avère que de nombreux patients ne vont pas chercher en pharmacie les médicaments prescrits par le médecin. D'autres se les procurent, mais ne commencent pas le traitement, ou avec du retard.

Durant la période pendant laquelle un patient prend un médicament, deux types de problèmes peuvent survenir. Le patient peut **arrêter** le traitement **anticipativement** (en anglais : « discontinuation ») ou ne pas suivre correctement le traitement. Dans le premier cas, le patient décide par exemple de ne plus prendre un traitement par antibiotiques, ou il arrête ses antidépresseurs sans en discuter avec son médecin. Cet arrêt anticipé occasionne des problèmes appelés de « persistance », période durant laquelle il faut prendre un traitement qui n'est pas respectée. On dit d'un patient qu'il a une persistance de 100% s'il observe parfaitement la durée du traitement (Cramer 2008).

Dans le second cas, il s'agit par exemple d'un non respect du moment de la prise, de la prise d'un médicament un jour, mais pas un autre, etc. Ce genre de problèmes concerne l'**application du traitement** (en anglais : « exécution » ou « implementation »). Selon les caractéristiques du médicament (notamment sa demi-vie), cette attitude occasionnera plus ou moins de problèmes. Prendre impeccablement ses médicaments est essentiel en cas de traitement du VIH-SIDA, alors que pour la fluoxétine par exemple (qui a une demi-vie très longue), les conséquences sont moindres. La « forgiveness » de cette dernière est plus grande.

Pour les anglo-saxons, les termes les termes « compliance » et « adherence » sont interchangeables et recouvrent la manière dont le patient respecte le dosage et l'intervalle de dosage prescrits pour son traitement. Ainsi, un patient qui respecte parfaitement la posologie et l'intervalle de dosage d'un traitement est déclaré 100% « compliant »<sup>17</sup> ou « adhérent » (Cramer 2008). Les deux termes sont équivalents. Le mot « adhérence » semble moins péjoratif et moins critique (Cramer 2008). On

<sup>17</sup> Compliant ou compliance sont des termes parfois refusés au niveau langue française ; les termes observant ou observance sont par contre unanimement admis

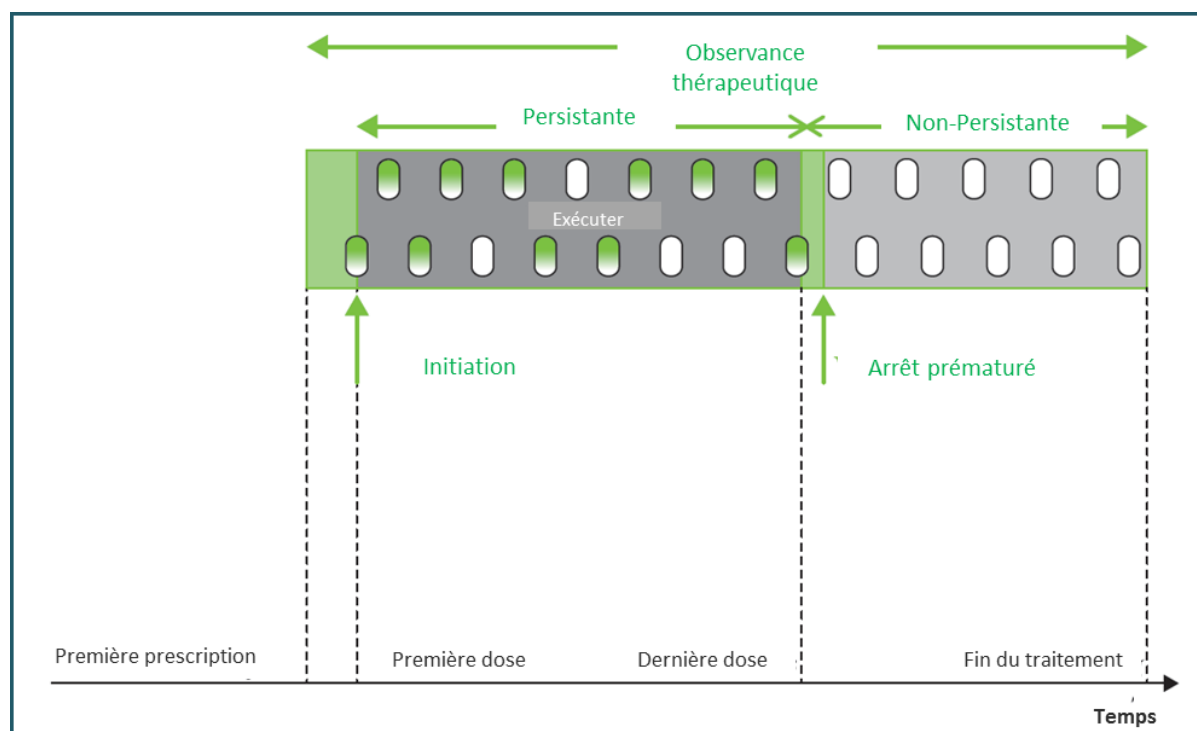
l'utilise donc comme terme générique dans le cadre de l'observance thérapeutique, et il recouvre tant les problèmes liés au début du traitement qu'à son application et sa poursuite.

Les chiffres concernant l'observance thérapeutique pour les traitements chroniques tournent **généralement autour de 50%**, indépendamment de la maladie, du plan de traitement ou de la méthode de mesure (WHO 2003). Ce pourcentage est bien plus faible que celui évalué ou estimé par les prestataires de soins.

La non-observance thérapeutique peut diminuer l'efficacité d'un traitement, mais aussi sous-évaluer son efficacité (Haynes 2008). Si le médecin n'est pas informé du fait que le patient ne suit pas un traitement donné de la manière prescrite, il peut en attribuer la cause au médicament en lui-même (manque d'efficacité, trop faible dose). C'est par exemple le cas lorsque la maladie progresse ou que certains symptômes ne sont pas sous contrôle. Le médecin peut alors changer de traitement sans raison ou ajouter un autre médicament à la thérapie en cours (Ruddy 2009).

Aux USA, le coût total de la non-observance thérapeutique est estimé à 300 millions de dollars par an. En effet, elle rend un traitement inefficace et entraîne de mauvais résultats, des complications, des effets indésirables, des (ré)hospitalisations, des admissions d'urgence inutiles et même des décès (Shi 2010). C'est pourquoi l'OMS a déclaré que l'amélioration de l'efficacité des différentes interventions visant à promouvoir l'observance thérapeutique est susceptible d'avoir un impact considérable sur la santé de la population, identique à n'importe quelle amélioration spécifique d'un traitement médical déterminé (WHO 2003).

**Figure 2 : Différents éléments de l'observance thérapeutique (adherence)** (Vrijens 2012)



### 5.1.2.1.2. Observance thérapeutique pour les traitements avec des statines

#### 5.1.2.1.2.1. Chiffres

La littérature montre que 50% ou plus des patients sous statines arrêtent leur traitement dans l'année qui suit. Il s'agit souvent d'une pause temporaire, et pourtant longue (> 90 jours) (Maningat 2013).

Dans une étude sur l'observance thérapeutique en cas de prévention secondaire des maladies coronariennes, il ressort que 71% des patients continuent à prendre régulièrement de l'aspirine,



alors que seuls 46% des patients prennent régulièrement leur bêta bloquant et 44% leur statine. Pour les trois médicaments en même temps, l'observance thérapeutique atteignait seulement 21% (Newby 2006).

Les résultats d'une récente étude de cohorte montrent que l'observance thérapeutique pour les statines diminue en fonction de la durée du traitement, et que les cas d'observance thérapeutique se situant sous la barre des 80% sont associés à un risque significativement plus important d'événements cardiovasculaires (Slejko 2014).

Un modèle de simulation (Shroufi 2010) a précédemment montré qu'une augmentation de 50% de l'observance thérapeutique pour les statines (de 50% à 75%) pourrait empêcher deux fois plus de décès prématurés que ne le permet un ajustement des objectifs de traitement pour les statines en passant de 20% de risque cardiovasculaire à 15,5% (risque à 10 ans).

### **5.1.2.1.2.2. Facteurs influençant l'observance thérapeutique**

#### **5.1.2.1.2.2.1. Cinq dimensions**

La littérature portant sur les facteurs qui influencent l'observance thérapeutique est très vaste et aboutit souvent à des résultats contradictoires. Certains facteurs reviennent toutefois fréquemment. L'OMS a défini cinq dimensions, et les facteurs liés au patient constituent l'une d'entre elles. L'idée que le patient seul est responsable de la non-observance thérapeutique est dépassée et pêche par méconnaissance de la complexité des facteurs qui influencent le comportement humain et qui lui permettent de suivre le traitement tel qu'il a été prescrit (WHO 2003).

#### **5.1.2.1.2.2.2. Facteurs liés au patient**

Les variables démographiques comme l'âge, le sexe et la race, ne semblent pas être corrélées à l'observance thérapeutique de manière univoque.

Les facteurs liés à une observance thérapeutique limitée sont les suivants : une *health literacy* faible (soit les connaissances en matière de santé), une connaissance limitée de la maladie, une attitude par rapport à l'efficacité du traitement, des expériences négatives avec les médicaments, la présence de problèmes psychologiques ainsi que des limites cognitives. Bien que les « oublis » paraissent jouer un rôle, les facteurs sous-jacents qui entraînent cet oubli sont bien plus importants. Il s'agit notamment de l'absence de priorité par rapport au traitement médicamenteux, du fait que le médicament est un rappel constant de la maladie, d'avoir la sensation d'être vieux ou de se sentir mal parce qu'il faut prendre des médicaments, ou de prendre difficilement ses médicaments (Maningat 2013).

L'une des explications majeures d'une faible observance thérapeutique semble résider dans le doute qui concerne l'efficacité du traitement et dans l'inquiétude face aux effets indésirables potentiels. Ces considérations sont prises en compte dans le cadre des 'necessity-concerns' (ou 'préoccupations de nécessité') instauré par Horne et qui semble largement influencer l'observance thérapeutique (Horne 2013). Une méta-analyse récente a établi le fait suivant : plus la perception de l'urgence du traitement est grande et moins sont présentes les inquiétudes par rapport aux possibles effets indésirables, meilleure est l'observance thérapeutique pour les traitements médicamenteux de longue durée (Horne 2013).

L'un des plus beaux exemples de cette conclusion est l'observance thérapeutique pour les statines étonnamment faible mesurée chez les patients qui consomment de la margarine enrichie aux phytostérols. La consommation d'une margarine de ce type, qui pourrait être considérée comme un comportement sain, ne semble pas constituer un prédicteur pour l'observance thérapeutique, au contraire. Les patients qui consomment ces margarines partent en effet du principe que de ce fait, ils n'ont plus besoin de médicaments, ce qui représente dès lors une perception erronée de la nécessité du traitement médicamenteux (Eussen 2010, Eussen 2011).

#### **5.1.2.1.2.2.3. Facteurs liés au traitement**

Il ressort d'une étude récemment publiée (USAGE) que seuls 67% des patients qui ont arrêté un traitement aux statines l'ont fait en raison des effets indésirables (Cohen 2012). Ces effets ont récemment été décrits en anglais comme les 5 « M » : *Métabolisme* (risque d'apparition du diabète sucré) ; *symptômes Musculaires* (crampes et faiblesse musculaires, rhabdomyolyse) ; *interactions Médicamenteuses* (interactions entre les statines et d'autres médicaments, surtout liées au CYP) ; *Mémoire* (perte de mémoire ou confusion) ; et *effets organiques Majeurs* (troubles de la fonction hépatique et insuffisance rénale aiguë) (Katz 2014).

Par ailleurs, l'observance thérapeutique semble pâtir de la complexité du schéma de médication (Maningat 2013).

#### **5.1.2.1.2.2.4. Facteurs liés à la maladie**

Deux facteurs contribuent à une faible observance thérapeutique pour les statines dans le traitement de la dyslipidémie : le caractère asymptomatique et permanent de la maladie (ESC, 2011). L'observance thérapeutique pour les statines semble plus élevée chez les patients qui possèdent déjà un antécédent de maladie cardiovasculaire et présentent plus d'un facteur de risque (à savoir, plus qu'un cholestérol LDL élevé). Les comorbidités comme le diabète et l'hypertension semblent augmenter les chances de respecter l'observance thérapeutique (Maningat 2013).

#### **5.1.2.1.2.2.5. Facteurs socio-économiques**

Dans l'étude USAGE mentionnée ci-dessus, le prix d'achat constituait un facteur important dans le cadre de l'observance thérapeutique (Cohen 2012). D'autres études semblent également prouver que l'observance thérapeutique est d'autant plus faible que le prix à payer par le patient lui-même est élevé (Maningat 2013).

#### **5.1.2.1.2.2.6. Facteurs liés à l'équipe soignante et l'organisation des soins de santé**

La communication entre le prestataire de soins et le patient semble avoir un impact important sur l'observance thérapeutique. L'étude USAGE a prouvé que les patients qui avaient arrêté leur traitement de statines étaient moins satisfaits des informations dispensées par leur médecin que les patients qui continuaient leur traitement (Cohen 2012).

### **5.1.2.1.2.3. Améliorer l'observance thérapeutique**

#### **5.1.2.1.2.3.1. Données de la recherche**

Sur base de la revue systématique de la Cochrane Collaboration (2010), on peut conclure que les interventions qui ont un effet bénéfique sur l'observance thérapeutique (dans le cas des statines) impliquent au moins que le patient se souvienne et soutienne le traitement (amélioration maximale de l'observance thérapeutique de 24%). L'éducation et les informations fournies au patient, permettent pour leur part une amélioration de 13%, tandis qu'une simplification du schéma de médication fait gagner 11% (Schedlbauer 2010).

Une forme spécifique d'éducation consiste à expliciter les risques personnels. Une étude a ainsi prouvé que le fait de montrer les CT-scans des dépôts de calcium dans les parois vasculaires du patient favorisait l'observance thérapeutique (Kalia 2012). Celle-ci est également largement influencée par le test et l'information sur la présence d'un facteur génétique (KIF6), comme une étude en a récemment apporté la preuve. L'observance thérapeutique des patients testés semble s'améliorer de manière significative en 6 mois par rapport à celle des patients non testés tandis qu'un nombre significativement plus élevé de patients dans le bras actif continue à prendre son traitement (69,1% versus 53,3%) (Charland 2013).

En plus du médecin, impliquer d'autres prestataires de soins représente une stratégie augmentant l'observance thérapeutique. Une étude néerlandaise a montré qu'en matière de risques cardiovasculaires, l'observance thérapeutique peut augmenter si un infirmier dispense de larges

conseils (Nieuwkerk 2012). Une autre étude met en avant le rôle du pharmacien en première ligne. Nous avons constaté une amélioration manifeste de l'observance thérapeutique pour les statines et les  $\beta$ -bloquants, mais seule l'amélioration de ce dernier groupe de médicaments était statistiquement significative (Calvert 2012).

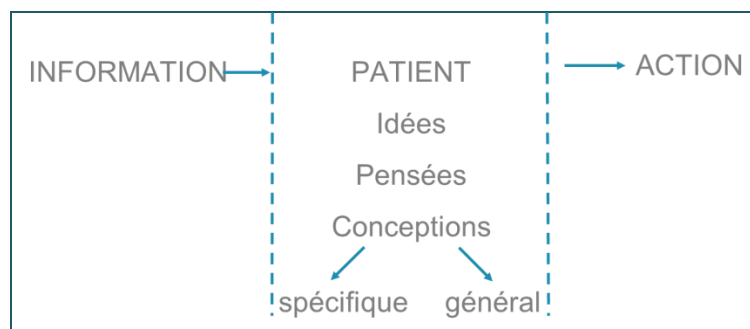
Plus généralement, les interventions un tant soit peu couronnées de succès sont composées de plusieurs éléments et plusieurs dispensataires de soins y sont impliqués.

#### 5.1.2.1.2.3.2. *Éléments de base*

Les guides de pratique se concentrent principalement sur la communication et l'éducation, afin que le prestataire de soins et le patient s'allient pour atteindre les objectifs de traitement. Les informations ne doivent pas seulement concerner l'usage du médicament et du schéma de médication, mais aussi aborder les éventuels effets indésirables, ainsi que les avantages et les inconvénients du traitement (ESC, 2011). Les médecins généralistes, de même que les pharmaciens, les infirmiers et les groupes d'entraide jouent chacun un rôle intégré dans ce processus (ESC 2011, ESC 2012).

La clé de l'accompagnement des patients est toutefois de connaître l'**avis** du patient sur sa maladie et sa santé. Comme énoncé plus haut, les conceptions et l'attitude du patient sont aussi importantes que les effets indésirables pour prévoir l'observance thérapeutique. Sans savoir précisément ce que pense le patient ou quels sont les éléments qui interviennent dans sa décision d'arrêter ou non un traitement, il est difficile d'accompagner ce patient. En outre, les explications n'auront que peu d'effet. Cette situation est clairement illustrée par la figure 3 ci-dessous : il ne suffit pas de fournir des informations au patient pour améliorer l'observance thérapeutique (action). En effet, un patient n'est pas un ordinateur dans lequel vous encodez des informations afin d'obtenir un effet donné. Il doit assimiler l'information, la confronter avec ses propres idées, pensées et expériences ou avec un avis externe. Mais ce n'est pas tout : si vous n'arrivez pas à capter la manière de penser d'un patient, votre message a moins de chance d'être transmis efficacement et d'être entendu.

**Figure 3** : Représentation de l'importance des idées, des pensées et des conceptions des patients lorsqu'il s'agit de mettre l'information en pratique



#### 5.1.2.1.2.3.3. *En pratique*

**Au début du traitement**, il est important que le médecin et le patient abordent ensemble quatre sujets (Katz 2014) :

- Les avantages que présente une diminution du risque cardiovasculaire
- Les effets indésirables du traitement
- Les interactions médicamenteuses
- Les préférences du patient

Dans un modèle distinct, spécialement conçu pour soutenir le pharmacien lors de la première administration d'un nouveau médicament destiné à une maladie chronique, on parle également des 4 éléments, dont les conceptions et les idées forment la base. Il s'agit de 1) la finalité et l'action du médicament ; 2) les effets indésirables ; 3) l'usage et 4) l'observance thérapeutique (Liekens 2013).

Nous sommes en effet convaincus que les bases de l'observance thérapeutique doivent être posées dès le premier entretien.

Discuter de la finalité et de l'action d'un médicament, en accord avec les questions et les attentes du patient, est un moyen de s'assurer que le patient comprend bien le but et l'utilité du traitement. Il s'agit d'une valeur ajoutée essentielle pour l'observance thérapeutique : très peu de personnes sont prêtes à suivre un traitement dont elles ne voient pas l'utilité. En abordant la question des effets indésirables, on fait tomber une barrière majeure dans le cadre de l'observance thérapeutique. Un patient qui sait à quels effets s'attendre sera moins enclin à arrêter son traitement en cas d'effets indésirables. Il est toutefois important de s'attarder également sur d'autres sujets pour l'observance thérapeutique (Liekens 2013).

Un autre élément est souvent oublié : indiquer la durée attendue du traitement. Trop de gens ignorent encore qu'ils vont devoir prendre un médicament donné pendant longtemps, voire à vie. Par ailleurs, il est conseillé de discuter très clairement avec le patient du moment où il devra, par exemple, se représenter pour une visite de contrôle (Liekens 2013).

L'importance de l'observance thérapeutique constitue le second élément qui entre en ligne de compte. Pour ce faire, il convient d'indiquer les effets positifs du traitement ou de souligner les effets négatifs s'il n'est pas appliqué correctement (Liekens 2013).

En outre, il faut aussi expliquer au patient ce qu'il doit faire lorsqu'il oublie de prendre une dose de médicament. Tout dépendra de la finalité et de l'action du médicament, mais aussi de la pharmacocinétique. Lorsque vous abordez ce sujet, il est important de trouver un bon équilibre entre la compréhension de la situation et la mise en garde de l'impact des doses oubliées (Liekens 2013).

Le noyau d'un **entretien de suivi**, c'est de demander un retour au patient. C'est pourquoi il est essentiel de commencer par des questions ouvertes concernant les 4 sujets abordés au début du traitement (Liekens 2013).

Il est donc important de redemander au patient de vous expliquer sa vision du traitement et l'intérêt qu'il peut en tirer. En outre, n'oubliez pas de vous renseigner à propos d'éventuels effets indésirables et de les prendre très au sérieux (Maningat 2013). En ce qui concerne spécifiquement l'observance thérapeutique, le prestataire de soins doit essayer de voir (sans critiquer) si le patient rencontre des problèmes pour suivre correctement le traitement. Il doit s'informer non seulement de l'observance thérapeutique en elle-même, mais aussi des facteurs qui la favorisent ou la compliquent (Liekens 2013).

Si vous vous rendez compte qu'il est pénible pour le patient de prendre ses médicaments tels qu'ils ont été prescrits et que les difficultés proviennent surtout de *problèmes pratiques*, cherchez ensemble une solution. En cas de *manque de motivation* pour prendre les médicaments, la question est plus épineuse. Dans ce cas, faites appel à tous vos talents en techniques motivationnelles. Une discussion approfondie de ces techniques sort du cadre de ce document, mais dans l'ensemble, elles reviennent à dire qu'il faut rester aussi proche que possible de la perception/l'expérience du patient et le laisser proposer lui-même des solutions (Liekens 2013).

Conseils généraux pour favoriser l'observance thérapeutique :

- Aborder avec le patient la **nécessité** du traitement
  - conformément à son image de la maladie
  - répondre à ses attentes
- S'enquérir de ses **préoccupations** spécifiques et y répondre directement
- S'assurer que le schéma de médication est adapté au patient et évacue les problèmes pratiques

### 5.1.2.2. De Backer (De Backer 2014)

#### 5.1.2.2.1. Quelles sont les indications validées de l'initiation d'un traitement par statine ?

La figure 4 est présentée dans le guide de pratique EAS/ESC de 2011 concernant le traitement des dyslipidémies et de celui de 2012 de la 5th Joint European Societies Task Force à propos de la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique.

**Figure 4 :** Stratégies d'intervention en fonction du risque cardiovasculaire total et du taux de LDL-C.

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	II/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	II/A	II/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	II/A	II/A	II/A

Ces guides de pratique recommandent d'initier un traitement aux hypolipidémifiants en fonction du risque cardiovasculaire total et du taux de LDL-C. L'axe vertical représente le risque cardiovasculaire total, allant de faible à modéré à élevé et enfin, très élevé. Ce risque total est déterminé par les facteurs suivants : absence ou non de maladies cardiovasculaires, diabète, insuffisance rénale chronique, hypercholestérolémie familiale ou sur base du modèle SCORE. L'axe horizontal représente le taux de LDL-C.

Une hypercholestérolémie isolée associée à un LDL-C de plus de 190 mg/dL chez un individu jeune sans autres facteurs de risque cardiovasculaire (et donc au risque encore faible), constitue malgré tout une indication à prendre en compte un traitement aux statines. Les patients dont le LDL-C < 190 mg/dL et le risque cardiovasculaire total est faible ou modéré doivent d'abord bénéficier de conseils pour réduire le risque cardiovasculaire total ou le maintenir à un faible niveau grâce à des changements dans les habitudes de vie. En revanche, lorsque le risque est élevé ou très élevé (SCORE 5%/10 ans, diabète, maladie cardiovasculaire connue), un traitement aux hypolipidémifiants doit être envisagé ou est clairement indiqué.

Les récentes recommandations de l'American College of Cardiology (ACC) et de l'American Heart Association (AHA) de 2013 ainsi que les guides de pratique qui viennent juste d'être publiés des Joint British Societies (JBS-3) et du National Clinical Guideline Centre (NICE 2014) ont adopté des points de vue à la fois similaires et divergents. Toutes s'accordent pour recommander de commencer un traitement aux statines en fonction du risque cardiovasculaire total.

Les guides de pratique américains recommandent de traiter tous les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire connue avec une statine, indépendamment de leur taux de LDL-C. Ils recommandent également de traiter toute personne dont le LDL-C > 190 mg/dL ou dont le LDL-C > 70 mg/dL et ayant un diabète ou un risque cardiovasculaire total de développer une maladie cardiovasculaire fatale ou

non > 7,5%/10 ans (cette dernière étant calculée à partir d'un nouveau modèle de risque développé sur base des résultats issus des récentes études de cohorte américaines). Cette valeur limite pour envisager un traitement aux statines est très faible, et beaucoup plus faible que les > 5% de risque du modèle SCORE de maladie cardiovasculaire mortelle/10 ans dans les directives européennes. Le chiffre de > 7,5%/10 ans du modèle américain est relativement similaire avec le > 2%/10 ans du modèle SCORE. En fait, les directives ACC/AHA recommandent d'envisager un traitement aux statines quand le risque cardiovasculaire total mesuré avec le modèle américain atteint > 5%/10 ans.

Avec la barre placée à > 7,5%/10 ans, on a estimé qu'au lieu de traiter 43,2 millions d'Américains âgés de 40-75 ans aux statines (suivant les anciennes directives ATP III), 12,8 millions d'Américains en plus devraient être traités, ce qui équivaut à 48,6% de la population totale américaine âgée de 40 à 75 ans. D'après la base de données Farmanet, les statines ont été utilisées par environ 1,47 million de personnes en Belgique en 2012-2013. Pour la tranche d'âge des 40-59 ans, environ 14% prennent des statines, tandis que ce chiffre atteint 42% pour les 60-79 ans. L'implémentation des directives ACC/AHA devrait donc signifier qu'on devrait recommander à un nombre beaucoup plus important de jeunes adultes (< 60 ans) de prendre des statines de manière préventive.

Les récents guides de pratique JBS-3 et les recommandations NICE-2014 conseillent également d'envisager les statines pour tous les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, et de faire dépendre cette approche, en prévention primaire des maladies cardiovasculaires, du risque cardiovasculaire total. Un modèle de risque anglais est recommandé pour évaluer ce risque cardiovasculaire total, à savoir le modèle QRISK2, qui prend en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, le cholestérol, la pression artérielle, l'indice de masse corporelle, la fibrillation auriculaire et les antécédents familiaux. Mais là où, auparavant, on envisageait un traitement aux statines à partir d'un risque cardiovasculaire total de  $\geq 20\%/10$  ans, la barre est désormais passée à  $\geq 10\%/10$  ans, un chiffre qui se rapproche davantage du guide de pratique AHA/ACC et qui s'éloigne des recommandations EAS/ESC et Joint ESC.

Presque tous les comités d'experts ayant publié des recommandations sur le sujet estiment aujourd'hui que l'indication d'initier un traitement par statines doit être posée en fonction du risque cardiovasculaire total du patient. Néanmoins, il faut toutefois souligner que le fondement scientifique de cette affirmation est très limité : jamais une étude randomisée ou contrôlée n'a vu le jour afin de déterminer si une stratégie basée sur l'indication de statine en fonction du risque cardiovasculaire total obtenait de meilleurs résultats qu'une stratégie qui n'était pas fondée sur ce principe. L'approche semble toutefois logique et concerne en premier lieu principalement les facteurs économiques de la santé.

Les statines sont utiles à titre de prévention pour presque tous les individus dans les cas de maladie cardiovasculaire, donc aussi pour les personnes présentant un risque total faible, mais le gain (exprimé en chiffres absolus) sera donc d'autant plus important que le risque cardiovasculaire total est élevé. Supposons que nous obtenons une réduction du risque relatif de 30 % grâce à une statine, en appliquant ce résultat à 10.000 personnes présentant un risque cardiovasculaire total faible (par exemple de 1 % / 10 ans), nous nous attendons à 100 nouveaux cas de maladie cardiovasculaire à l'issue de 10 ans sans statines. Si ces 10 000 personnes prennent une statine pendant 10 ans, nous pouvons empêcher 30 cas sur 100 d'apparaître ou, pour l'exprimer de manière inverse, nous devons traiter 333 personnes pendant 10 ans pour éviter un événement cardiovasculaire. Mais ce même traitement avec la même efficacité appliqué à 10 000 personnes présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, par exemple 10 % / 10 ans, donne un bénéfice tout à fait différent. En effet, sans statine, nous nous attendons à 1 000 nouveaux cas de maladie cardiovasculaire après 10 ans. Si ces 10 000 personnes prenaient une statine pendant 10 ans, nous pourrions éviter 300 cas sur ces 10 000. Autrement dit, nous devons seulement traiter 33 personnes pendant 10 ans pour éviter un événement cardiovasculaire. Il faut tenir compte de ce type de chiffres pour choisir à partir de quel chiffre de risque cardiovasculaire total on doit envisager de commencer un traitement aux statines. À cet égard, le coût jouera un rôle, mais aussi les aspects sociétaux, qui proviennent en grande partie du patient lui-même.

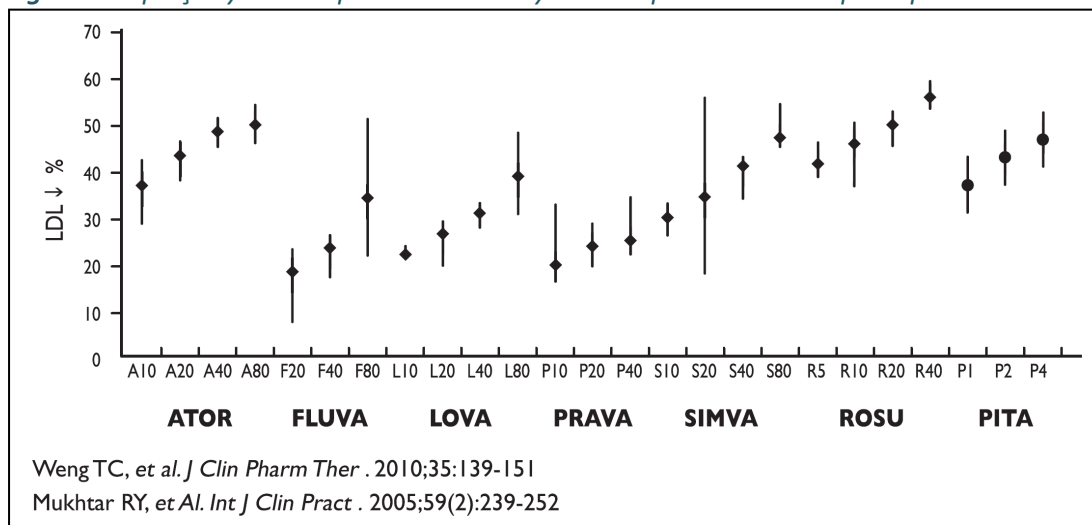
En résumé, en ce qui concerne la première question à propos de l'indication visant à commencer un traitement aux hypolipémiants :

- Dans tous les guides de pratique, le début du traitement avec un médicament dépend du risque cardiovasculaire total, et ce malgré le manque de preuves scientifiques démontrant qu'il s'agit d'une meilleure stratégie.
- Les statines constituent toujours le premier choix.
- Tous les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire connue sont candidats à un traitement aux statines, indépendamment de leur taux de LDL-C.
- Pour la prévention primaire, on envisage les statines en fonction du risque cardiovasculaire total. Il vaut mieux l'évaluer avec un modèle qui se rapproche autant que possible de ce qui se présente au sein de la population en question. Pour la Belgique, c'est le modèle SCORE (calibré pour la situation belge) qui se révèle être le plus adapté.
- À partir de quel niveau de risque cardiovasculaire total faut-il envisager une statine ? La question n'est pas encore claire. Les résultats des analyses coûts-avantages ont mis la barre plus bas dans les récentes directives, mais implicitement, cela signifie qu'une statine est recommandée au quotidien pour bon nombre d'adultes et que ces derniers vont prendre un médicament pour le reste de leur vie. Cette situation ouvre le débat d'un point de vue sociétal : en fin de compte, est-ce le médecin et la personne concernée qui vont décider que le traitement médicamenteux est plus nécessaire que les aménagements au mode de vie ?

#### 5.1.2.2. Si je dois commencer une statine, quel produit choisir ?

Les statines se différencient les unes des autres par plusieurs aspects, notamment en ce qui concerne leur effet de diminution du LDL-C. La figure 5 montre un aperçu de l'effet de diminution du LDL-C des diverses statines et de plusieurs doses.

**Figure 5 :** Aperçu systématique et méta-analyse de l'équivalence thérapeutique des statines.



ATOR: atorvastatine; FLUVA: fluvastatine; LOVA: lovastatine; PRAVA: pravastatine; SIMVA: simvastatine; ROSU: rosuvastatine; PITA: pitavastatine.

Pour choisir une statine, tout dépend du niveau de LDL-C ciblé et du niveau initial. On conseille également de tenir compte du risque d'effets indésirables en fonction de l'âge, de la comorbidité et de l'interaction avec d'autres médicaments.

Dans les recommandations ACC/AHA, on prévoit 2 options : une « high-intensity statin therapy » (ou « traitement intensif avec une statine »), qui envisage une diminution moyenne du LDL-C de  $\geq 50\%$ . Cet objectif est réaliste soit avec de l'atorvastatine (40 ou 80 mg par jour) ou avec de la rosuvastatine (20 ou 40 mg par jour).

La « moderate-intensity statin therapy » (ou « traitement modéré avec une statine ») prévoit une diminution du LDL-C de  $> 30 - < 50\%$ . En ce qui concerne le marché belge, on peut atteindre cet objectif avec les statines suivantes : atorvastatine (10 ou 20 mg par jour), rosuvastatine (5-10 mg par

jour), simvastatine (20-40 mg par jour), pravastatine (40-80 mg par jour), fluvastatine (40 mg 2x par jour). Le choix entre les deux options s'opère sur base des pathologies cardiovasculaires connues, du taux de LDL-C, de l'âge, du diabète et du risque cardiovasculaire total.

Dans le guide de pratique récent de NICE-2014, on recommande de commencer avec 20 mg d'atorvastatine par jour en prévention primaire et 80 mg d'atorvastatine par jour en prévention secondaire.

Le choix de l'atorvastatine découle entièrement de considérations économiques locales en matière de santé.

Les directives EAS/ESC proposent de choisir en fonction de la réduction proportionnelle de LDL-C que l'on souhaite obtenir. Tout dépend du niveau de LDL-C initial et de la valeur cible qui dépend elle-même du risque cardiovasculaire total. Le tableau 13 reprend cette réduction proportionnelle. Ainsi, chez un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire connue, on souhaite atteindre un LDL-C < 70 mg/dL (soit une réduction d'au moins 50%). Si ce patient part d'un LDL-C de 160 mg/dL, il faut donc une réduction proportionnelle de 55-60%, ce qui est uniquement possible avec atorvastatine 40-80 mg ou rosuvastatine 20-40 mg par jour (voir figure 5).

**Tableau 13** : réduction proportionnelle de LDL-C nécessaire pour atteindre une valeur cible déterminée en fonction de la valeur de départ.

STARTING LDL-C		% REDUCTION TO REACH LDL-C		
		<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2.5 mmol/L (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2-6.2	200-240	65-70	50-60	40-55
4.4-5.2	170-200	60-65	40-50	30-45
3.9-4.4	150-170	55-60	35-40	25-30
3.4-3.9	130-150	45-55	25-35	10-25
2.9-3.4	110-130	35-45	10-25	<10
2.3-2.9	90-110	22-35	<10	-
1.8-2.3	70-90	<22	-	-

Le choix d'une statine et de son dosage sera donc fonction de la quantité de réduction de LDL-C que l'on souhaite atteindre. Cette valeur dépend elle-même du risque cardiovasculaire total. Si elle est élevée, on visera une réduction de > 50% qui ne peut être atteinte qu'avec des statines puissantes en doses suffisantes. Il faut également prendre en compte les effets indésirables possibles qui surviennent plus souvent à dose élevée dans le cas de n'importe quelle statine et qui sont plus à craindre dans certaines circonstances.

### 5.1.3. Conclusion du jury

#### Remarque préalable

Le jury souligne à nouveau un problème de fond fondamental : en confondant prévention primaire, secondaire et tertiaire, on inclut dans la prévention primaire des patients à risque élevé qui relèvent plutôt de la prévention secondaire. De ce fait, il est possible qu'un effet favorable soit observé à tort, ou qu'un effet favorable soit amplifié par rapport à la réalité.



### 5.1.3.1. Quelles sont les indications validées pour commencer un traitement aux statines ?

Pour la prévention primaire, on envisage les statines en fonction du risque cardiovasculaire total. Il vaut mieux l'évaluer avec un modèle qui se rapproche autant que possible de ce qui se présente au sein de la population à laquelle le patient appartient. Pour l'évaluation de ce risque cardiovasculaire, veuillez vous référer à la question 1 (GRADE C, forte recommandation).

L'application des mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, pratique de l'exercice physique, perte de poids, qualité nutritionnelle de l'alimentation) doit être contrôlée par le médecin afin de réduire les facteurs de risque cardiovasculaire du patient. Au besoin, le patient peut être orienté vers un professionnel de la santé compétent pour la prise en charge du facteur de risque identifié (tabacologue, kinésithérapeute, diététicien).

En prévention secondaire/ tertiaire.

Tous les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire reconnue sont candidats pour un traitement aux statines, indépendamment de leur taux de CT (GRADE B, forte recommandation). Le traitement par statine doit être complété par des mesures hygiéno-diététiques comme en prévention primaire.

Pour les sous-groupes présentant un risque potentiellement élevé, reportez-vous à la question 4.

Le niveau de risque cardiovasculaire total à partir duquel on envisage une statine est encore incertain. C'est pourquoi, au moment de commencer une statine, il vaut mieux tenir compte de différents points en concertation avec le patient (shared decision making – processus de décision partagée) : le risque cardiovasculaire calculé, l'évaluation des facteurs de risque présents, d'autres mesures préventives et de l'effet de la statine sur base des preuves disponibles en faisant appel au nombre de sujets à traiter (voir question 2) et le risque d'effets indésirables.

Quelques NST des études RCT qui peuvent être utilisés lors de l'entretien entre le médecin et le patient (shared decision making) :

#### Prévention primaire

##### - AFCAPS/TexCAPS 1998

- n=6.606 – âge moyen 58 – CT et niveaux de LDL-C « moyen » et niveaux de LDL-C sous la moyenne – durée 5,2 ans – 20-40 mg de lovastatine versus placebo
- résultat
  - événements cardiovasculaires aigus majeurs définis comme un infarctus du myocarde mortel ou non mortel, angor instable ou mort cardiaque soudaine (critère principal)
    - NST par année-patient 244
  - IM (fatal ou non)
    - NST par année-patient 434

##### - Jupiter 2008

- n=17.802 – LDL-C < 130, hs-CRP ≥ 2,0 mg/dL – > 50 ans – durée 1,9 an – 20 mg de rosuvastatine versus placebo
- résultat
  - IM, AVC, revascularisation artérielle, hospitalisation pour angor instable, décès pour causes cardiovasculaires (critère principal)
    - NST pour 2 ans: 95
  - Tous les IM
    - NST par année-patient 500
  - IM, AVC, décès confirmé pour causes cardiovasculaires
    - NST par année-patient 250

- Tous les AVC
  - NST par année-patient 625
- Tous les décès
  - NST par année-patient 400

### Prévention secondaire/tertiaire

#### - ASCOT-LLA 2003

- n=10.305 – 10 mg d'atorvastatine versus placebo – durée 3,3 ans
- résultat
  - IM non-mortel plus maladie cardiovasculaire mortelle (critère principal)
    - NST par année-patient 294
  - AVC mortel et non-mortel
    - NST par année-patient 500

#### - PROSPER 2002

- n=5.804 – patients âgés 70-82 ans – avec un antécédent de maladie cardiovasculaire ou des facteurs de risque en la matière – durée 3,2 ans – 40 mg de pravastatine versus placebo
- résultat
  - décès coronaires, infarctus du myocarde non mortel et AVC mortel ou non-mortel (critère principal)
    - NST pour une moyenne de 3,2 ans : 48
    - sous-groupe avec maladie vasculaire antérieure
      - NST pour une moyenne de 3,2 ans : 23
    - sous-groupe sans maladie vasculaire antérieure
      - SnS
  - décès par maladie cardiaque coronaire ou IM non-mortel
    - NST pour une moyenne de 3,2 ans : 48
  - AVC mortel ou non-mortel
    - SnS
  - Décès vasculaire
    - SnS
  - Décès toutes causes confondues
    - SnS

#### - 4S1994

- n=4.444 – 20 mg de simvastatine versus placebo – durée 5,4 ans – âge 35-70 ans
- résultat
  - événements coronaires majeurs : IM probable ou déterminé et non mortel, décès coronaire, IM silencieux ou arrêt cardiaque réanimé (critère secondaire)
    - NST pour une moyenne de 5,4 ans : 11
  - Tous les décès cardiovasculaires (critère secondaire)
    - NST pour une moyenne de 5,4 ans : 31
  - Tous les décès (critère principal)
    - NST pour une moyenne de 5,4 ans : 30

#### - LIPID 1998

- n=9.014 – 40 mg de pravastatine versus placebo – durée 6,1 ans
- résultat
  - décès dû aux maladies cardiovasculaires ou à un IM non mortel
    - NST pour une moyenne de 6,1 ans : 28
  - Tous les IM
    - NST pour une moyenne de 6,1 ans : 34

- Tous les AVC
  - NST pour une moyenne de 6,1 ans : 125
- Décès dû aux maladies cardiovasculaires (critère principal)
  - NST pour une moyenne de 6,1 ans : 53
- Décès dû à une maladie cardiovasculaire
  - NST pour une moyenne de 6,1 ans : 43
- Décès toutes causes confondues
  - NST pour une moyenne de 6,1 ans : 32

### 5.1.3.2. Si je dois commencer une statine, quel produit choisir ?

Nous ne possédons pas de preuves suffisantes pour pouvoir faire la distinction entre les différentes statines et les divers dosages par rapport à l'efficacité clinique et la sécurité afin de mettre en avant une statine donnée comme premier choix (GRADE C, forte recommandation).

Il faut tenir compte de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie (interactions) de la statine et de la polypharmacie éventuelle.

## 5.2. Un arrêt (temporaire ou définitif) d'un traitement par hypolipidémiant est-il rationnel dans certaines circonstances ?

### 5.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

Il n'existe aucune donnée disponible.

### 5.2.2. Avis de l'expert : De Backer (De Backer 2014)

Évidemment, il faudra arrêter définitivement ou temporairement le traitement en cas d'effets indésirables, mais nous avons abordé la question ailleurs dans cette réunion de consensus. Existe-t-il d'autres circonstances pour arrêter les médicaments ? L'expert n'en voit qu'une : lorsqu'une femme souhaite avoir un enfant (les statines sont contre-indiquées en cas de grossesse). En revanche, il n'y a pas d'autre raison pour arrêter les médicaments et certains risques sont même associés à une interruption temporaire. Par ailleurs, le risque cardiovasculaire revient après un arrêt définitif des statines. En outre, passer à une dose plus faible ou adopter un produit moins fort va de pair avec une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire dans certaines études.

### 5.2.3. Conclusion du jury

Il faudra arrêter définitivement ou temporairement le traitement en cas d'effets indésirables : voir question 3.

Les statines sont contre-indiquées pendant la grossesse et la lactation.

En cas de changements et/ou d'évolution de l'état clinique (espérance de vie limitée, chirurgie bariatrique, situation palliative, sous-alimentation, comorbidité grave...), l'indication de la statine peut être remise en question (GRADE C, forte recommandation).

# Conclusion générale

Les maladies cardiovasculaires constituent la cause principale de décès dans les pays occidentaux et font largement partie de la morbidité. Il est possible d'instaurer une prévention, mais il faut adopter une approche multifactorielle. Pour ce faire, il est essentiel de conserver certaines bonnes habitudes de vie, comme l'absence de tabagisme, une pratique suffisante d'exercice physique et une alimentation saine et équilibrée. En outre, certains facteurs de risque importants peuvent être influencés, comme la pression artérielle et les marqueurs métaboliques lipidiques et glucidiques.

Parmi les indicateurs du métabolisme lipidique, le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) est positivement associé à l'incidence de maladies cardiovasculaires. En d'autres termes : plus le taux de LDL-C est élevé dans le sang, plus le risque de maladies cardiovasculaires est élevé au sein d'une population. C'est également le cas pour le taux de cholestérol total, pour le taux de cholestérol non-HDL et pour les triglycérides. Au contraire, le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-C) est associé négativement à l'incidence de maladies cardiovasculaires au sein d'une population. Ainsi, plus le HDL-C est élevé, moins le risque de maladies cardiovasculaires est grand.

La prévention des maladies cardiovasculaires est possible par le biais d'une diminution du LDL-C, du C-non HDL et du cholestérol total. La question de l'augmentation du HDL-C lié à la prévention des maladies cardiovasculaires n'est pas claire. Il est possible de réduire le LDL-C avec des hypolipémiants comme les statines. Les autres médicaments, comme les fibrates, les résines et l'ézétimibe ont une influence sur le métabolisme lipidique, mais leur effet sur l'incidence des maladies cardiovasculaires est encore sujet à discussion.

Le choix de commencer ou non une statine doit être posé sur la base du risque de maladies cardiovasculaires du patient. Dans tous les cas, les mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place et évaluées régulièrement avec le patient. Ces modifications de mode de vie nécessaires ne sont en aucun cas remplacées par une statine.

Tous les patients présentant un antécédent de maladies cardiovasculaires (à l'exception de l'hémorragie cérébrale) sont admissibles pour un traitement aux statines (mortalité : nombre de sujets à traiter, NST : 30 patients pendant 5 ans). On peut envisager une statine à haute dose chez ces patients en tenant compte du risque d'effets indésirables (voir plus loin). À ce sujet, il a été démontré que le risque de nouvelles complications cardiovasculaires était significativement réduit, ce qui ne semblait pas être le cas pour la mortalité.

Une statine est également envisageable pour les patients qui n'ont pas d'antécédents de maladies cardiovasculaires, mais qui présentent un risque cardiovasculaire élevé. Pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, il vaut mieux utiliser un modèle qui convertit les multiples facteurs de risque (tabagisme, pression artérielle systolique et cholestérol) en association avec l'âge et le sexe, pour obtenir une mesure quantitative du risque. Pour la population belge, les modèles les plus utilisés pour l'évaluation du risque sont le modèle SCORE et le système de score Domus Medica.

Sur base des preuves scientifiques actuelles, il est impossible de fixer une valeur seuil pour le risque, valeur au-delà de laquelle il faudrait commencer à prendre une statine. C'est pourquoi, au moment de commencer une statine, il vaut mieux tenir compte de différents éléments en concertation avec le patient (shared decision making – processus de décision partagée) : le risque cardiovasculaire calculé, l'effet escompté des mesures préventives et l'effet prévu de la statine avec le risque d'effets indésirables. Dans cette optique, le jury conseille de faire usage du « nombre de sujets à traiter » scientifiquement prouvé : plus le NST est élevé, moins le bénéfice potentiel du traitement sera grand. Outre les tableaux de SCORE, le jury recommande aussi de mettre à disposition des tableaux reprenant les NST dans les différents groupes de risque à l'intention des médecins, dans l'optique de favoriser la concertation avec le patient.

Chez les patients âgés de moins de 65 ans présentant un risque cardiovasculaire limité, on ne constate pas de réduction significative de la mortalité, mais plutôt des complications cardiovasculaires (NST 400 à 500 patients par an pour un infarctus du myocarde).

Il existe des différences pharmacologiques certaines entre les diverses statines disponibles sur le marché belge, mais nous ne disposons pas de suffisamment de données pour proposer une préférence clinique validée. En outre, il n'a pas non plus été démontré que la titration de la dose de statine guidée par le taux de cholestérol dans le sang entraînait de meilleurs résultats cliniques.

Après l'initiation d'une statine, il convient de suivre l'observance thérapeutique du patient (en moyenne seulement 50%) et l'apparition d'éventuels effets indésirables.

Les preuves concernant les effets indésirables des statines sont limitées en raison de la sous-notification et de l'absence de recherche (surtout par sous-groupes). Les effets indésirables les plus fréquents sont des problèmes musculaires comme la myalgie (2 à 10%), la myosite (jusqu'à 5%) et plus rarement la rhabdomyolyse (<0,1%), le diabète de type 2 (nombre nécessaire pour nuire 400 patients par an) et les troubles de la fonction hépatique (<3%).

Une évaluation du risque d'effets indésirables peut être réalisée sur base de la comorbidité (notamment les maladies rénales, l'insuffisance hépatique), une augmentation inexplicée de l'alanine aminotransférase, les facteurs qui influencent la métabolisation des statines ainsi que l'âge du patient (>75 ans). Le risque de myopathie est plus important chez les patients présentant des antécédents de myopathie liés à l'usage de statines, des crampes musculaires inexplicées, une augmentation antérieure de créatine-kinase, une myopathie familiale et en cas d'hypothyroïdie.

Le monitoring de la créatine-kinase et les tests de la fonction rénale au début du traitement sont uniquement nécessaires en cas de présence de facteurs de risque pour la myopathie et les maladies hépatiques. Lors du suivi, il faut s'enquérir de problèmes musculaires et déterminer des tests de la fonction hépatique après 3 mois chez tous les patients et tous les 6 mois en cas de risque accru de maladies hépatiques.

En ce qui concerne l'efficacité et la sécurité des statines dans des sous-groupes de patients donnés et sur base de données limitées, le jury a établi qu'on pouvait envisager un traitement en prévention primaire chez les patients âgés de 65 à 80 ans pour un nombre limité de personnes présentant des facteurs de risque supplémentaires. On recommande un traitement en prévention secondaire à condition de commencer avec prudence et de faire preuve de vigilance pour les effets indésirables. Chez les patients âgés de plus de 80 ans, il est déconseillé de commencer une statine en prévention primaire. Si c'est le cas, la décision doit être prise individuellement sur base de l'espérance de vie, de l'état nutritionnel, de la comorbidité et autres facteurs liés au patient. En cas de thérapie existante, la décision de continuer ou non dépendra également de ces facteurs.

Tous les patients atteints de diabète de type 2 et de type 1 présentant des signes de microangiopathie ou des facteurs de risque majeurs associés sont des patients à risque élevé ou très élevé de complications cardiovasculaires. Ils doivent être traités avec une statine, sauf en cas de contre-indication. Les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) doivent eux aussi être considérés comme des patients à haut risque. Il faut cependant éviter de leur administrer des doses de statines trop élevées. Les statines ne sont pas contre-indiquées chez les individus dont les enzymes hépatiques sont modérément élevés c.-à-d. < 3 fois vns (en cas de stéatose hépatique). En revanche, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, les statines sont contre-indiquées.

Les statines sont contre-indiquées pendant la grossesse et la lactation.

Pour chaque changement/évolution de l'état clinique (espérance de vie limitée, opération bariatrique, état palliatif, sous-alimentation, comorbidité grave, etc.), l'indication de la statine peut être remise en question.

# Bibliographie

## Guides de pratique (utilisés par le groupe bibliographique)

### Dyslipidémie

ESC-EAS 2011	<p>European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society guidelines for the management of dyslipidaemias</p> <p>Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ECS/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. <i>Eur Heart J</i> 2011;32:1769-1818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158 <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org">http://eurheartj.oxfordjournals.org</a></p>
AACE 2012	<p>American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and atherosclerosis</p> <p>Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al. Lipid and atherosclerosis guidelines. <i>Endocrine Practice</i> 2012; 18 (1): 1-78.</p>
ESC 2013	<p>Chapter 6.4. Prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes and dyslipidaemia</p> <p>ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD (European Association for the Study of Diabetes) <i>Eur Heart J</i> 2013 Advance Access published August 30, 2013 doi:10.1093/eurheartj/eh108 <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org">http://eurheartj.oxfordjournals.org</a></p>
UMHS 2012	<p>Screening and management of lipids, guidelines for clinical care by University of Michigan Health System</p> <p>Original: 2009, minor revisions in 2011 and 2012</p> <p>Barrie WE, Van Harrison R, Khanderia UB et al. Screening and management of lipids. <i>UMHS Lipid Therapy Guideline update, November 2012</i>: 1-16.</p>
CCS 2013	<p>Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult</p> <p>Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2013; 29: 151–167.</p>
ACC AHA 2013 bc	<p>Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association</p> <p>Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i>. 2013;00:000–000.</p>

	<a href="http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation">http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation</a>
--	---

## Prévention cardiovasculaire

ESC 2012	European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). <i>Eur Heart J</i> 2012;33:1635-1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
NICE 2010	Prevention of cardiovascular disease (NICE public health guidance 25) Issued June 2010 National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of cardiovascular disease. NICE Clinical Guideline PH25. Issue date: June 2010 <a href="http://guidance.nice.org.uk/PH25">http://guidance.nice.org.uk/PH25</a>
ACC AHA 2013 cvr	Guideline on the assessment of cardiovascular risk Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2013;00:000–000. <a href="http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation">http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation</a>
Domus Medica 2007	Globaal cardiovasculair risicobeheer Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede praktijkvoering Domus Medica. <i>Huisarts Nu</i> 2007;36:339-69. <a href="http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/cardiovasculair-horizontaalmenu-381.html">http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/cardiovasculair-horizontaalmenu-381.html</a>

## Mode de vie

ACC AHA 2013 Lifestyle Management	Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Eckel RH, Jakicic JM, Ard, JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2013;00:000–000. <a href="http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437740.48606.d1.citation">http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437740.48606.d1.citation</a>
-----------------------------------	---

## Références

(Afilalo 2008) Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(1):37-45.

(Allonen 2012) Allonen J, Nieminen MS, Lokki M, Parkkonen O, Vaara S, Perola M, et al. Mortality rate increases steeply with nonadherence to statin therapy in patients with acute coronary syndrome. *Clinical cardiology*. 2012;35(11):E22-7.

- (Annemans 2010) Annemans L, Marbaix S, Webb K, et al. Cost Effectiveness of Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus A Pharmacoeconomic Analysis of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study in the Belgian Population. *ClinDrug Investig* 2010;30:133-42.
- (Baigent 2010) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- (Baigent 2011) Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
- (Ballantyne 2004) Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *International journal of clinical practice*. 2004;58(7):653-8.
- (Balligand 2014) Balligand JL. Effets indésirables des statines et autres hypolipidémiants. Réunion de consensus INAMI 22 mai 2014
- (Bansal 2012) Bansal D, Undela K, D'Cruz S, Schifano F. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2012;7(10):e46691.
- (Boden 2011) Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
- (Boekholdt 2012) Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302-9.
- (Bonovas 2007) Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A, Sitaras NM. Use of statins and risk of haematological malignancies: a meta-analysis of six randomized clinical trials and eight observational studies. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;64(3):255-62.
- (Bonovas 2012) Bonovas S, Nikolopoulos GK, Bagos PG. Use of fibrates and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 17 long-term randomized placebo-controlled trials. *PloS one*. 2012;7(9):e45259.
- (Brown 2013) Brown TM, Tanner RM, Carson AP, et al. Awareness, treatment, and control of LDL cholesterol are lower among U.S. adults with undiagnosed diabetes versus diagnosed diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2734-40.
- (Brugts 2009) 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(1):b2376.
- (Bulbulia 2011)
- (Calvert 2012) Calvert S.B., Kramer J.M., Anstrom K.J. et al. (2012). Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial. *Am Heart J* 163(4), 657-665.
- (Cantu-Brito 2012) Cantu-Brito C, Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Gaxiola E, Albuquerque DC, Corbalan R, et al. Atherothrombotic disease, traditional risk factors, and 4-year mortality in a Latin American population: the REACH Registry. *Clinical cardiology*. 2012;35(8):451-7.
- (Carter 2013) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Bmj*. 2013;346:f2610.
- (Catapano 2011) Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217: 3–46.
- (Chan 2012) Chan JM, Litwack-Harrison S, Bauer SR, Daniels NA, Wilt TJ, Shannon J, et al. Statin use



- and risk of prostate cancer in the prospective Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2012;21(10):1886-8.
- (Charland 2013) Charland S.L., Agatep B.C., Herrera V. et al. (2013). Providing patients with pharmacogenetic test results affects adherence to statin therapy: results of the Additional KIF6 Risk Offers Better Adherence to Statins (AKROBATS) trial. *Pharmacogenomics J.* doi: 10.1038
- (Chevalier 2009) Chevalier P. Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk. *Minerva* 2009;8(2):24.
- (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 2010) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- (Cohen 2012) Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K. et al (2012). Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*, 6(3), 208-215.
- (Colhoun 2004) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- (Collins 2003) Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- (Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen 2010) Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen 2010. Aanbevelingen over het gebruik en het voorschrijven van statines, *Belgisch Staatsblad* 20.8.2010, Editie 3, pp 54472-54475.
- (Cramer 2008) Cramer J.A., Roy, A., Burrell, A. et al (2008). Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Health*, 11, 44-47.
- (CTT 2012) Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581-90.
- (Cui 2012) Cui X, Xie Y, Chen M, Li J, Liao X, Shen J, et al. Statin use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC.* 2012;23(7):1099-111.
- (Danaei 2012) Danaei G, Tavakkoli M, Hernan MA. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins. *American journal of epidemiology.* 2012;175(4):250-62.
- (Danaei 2013) Danaei G, Garcia Rodriguez LA, Fernandez Cantero O, Hernan MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes care.* 2013;36(5):1236-40.
- (De Backer 2014) De Backer G. Praktijkrichtlijnen voor een rationeel gebruik - Commentaar. Réunion de consensus INAMI 22 mai 2014
- (DeGorter2013) DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013 Aug;6(4):400-8
- (Deng 2013) Deng Z, Zhang S, Yi L, Chen S. Can statins reduce risk of lung cancer, especially among elderly people? A meta-analysis. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu.* 2013;25(6):679-88.
- (Descamps 2012a) Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, et al. A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis*

2012;222:564-6.

(Descamps 2012b) Descamps OS, Scheen AJ, De Backer G, et al. Comment je traite ... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012;67:167-73.

(Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators 2001)

(Doggen 2013) Doggen K, Nobels F, Scheen AJ, et al. Cardiovascular risk factors and complications associated with albuminuria and impaired renal function in insulin-treated diabetes. *J Diabetes Complications* 2013;27:370-5.

(Draeger 2006) Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia *J Pathol.* 2006;210(1):94-102

(Eindhoven 2012) Eindhoven JA, Onuma Y, Oemrawsingh RM, Daemen J, van Nierop JW, de Jaegere PP, et al. Long-term outcome after statin treatment in routine clinical practice: results from a prospective PCI cohort study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2012;7(12):1420-7.

(Elkeles 1998) Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes care.* 1998;21(4):641-8.

(Emberson 2012) Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PloS one.* 2012;7(1):e29849.

(Enger 2010) Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryn SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoeconomics safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *The American journal of cardiology.* 2010;106(11):1594-601.

(Erickson 2013) Erickson KF, Japa S, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1250-8.

(Eussen 2010) Eussen S.R., de Jong N., Rompelberg C.J. (2010). Effects of the use of phytosterol/-stanol-enriched margarines on adherence to statin therapy. *Pharmacoeconom Drug Saf* 19(12), 1225-32.

(Eussen 2011) Eussen S.R., Bouvy M.L., Rompelberg C.J. et al. (2011). Influence of the use of functional foods enriched with phytosterols/-stanols on adherence to statin therapy. *Pharmacoeconom Drug Saf* 20(8), 830-7.

(Farmaka 2014) Farmaka vzw. Geneesmiddelenbrief: statines voor iedereen, ook voor bejaarden? *Jaargang* 2014;21:1-8.

(Finegold 2014) Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Apr;21(4):464-74

(Fletcher 2012) Fletcher et al, *Clinical epidemiology* (5 ed) -2012-Lippincott, William & Wilkins

(Foulon 2014) Foulon V. Opvolging van de ingestelde hypolipemiërende behandeling met bijzondere aandacht voor therapietrouw, monitoring en begeleiding van de patiënt. Réunion de consensus INAMI 22 mai 2014

(Ginsberg 2010) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* 2010;362(17):1563-74.

(Gransbo 2010) Gransbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362-9.

- (Hackam 2011) Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(20):2233-42.
- (Haynes 2008) Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N. et al (2008). Interventions for medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.
- (Health Base 2013) Health Base (2013). Commentaren medicatiebewaking 2013-2014 (ed. 2013-2014)
- (Hippisley-Cox 2010) Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj*. 2010;340:c2197.
- (Horne 2013) Horne R., Chapman S.C., Parham R. et al. (2013). Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One*, 8(12): e80633.
- (Hou 2013) Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17.
- (HPS 2002) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
- (Jacobs 2011) Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer research*. 2011;71(5):1763-71.
- (JBS 3) Joint British Societies' Consensus Recommendations for the Prevention of Cardiovascular Disease ( JBS 3) *Heart* 2014;100:suppl 2 ii1-ii67.
- (Jun 2010) Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.
- (Jun 2012) Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061-71.
- (Kalia 2012) Kalia N., Li D., Budoff M. (2012). Statin therapy adherence after visualizing coronary calcium by cardiac computed tomography. *J Am College Cardiol*, 59 (13S1).
- (Katz 2014) Katz D.H., Intwala S.S., Stone N.J. (2014) *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, published online 25 April 2014
- (Kearney 2008) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
- (Keech 2005) Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
- (Klein 2006) Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(23):2752-8.
- (Ko 2013) Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes mellitus and cardiovascular events in older patients with myocardial infarction prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(3):315-22.
- (Kokkinos 2013) Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doulas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*. 2013;381(9864):394-9.
- (Kostis 2013) Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis. *Journal of*

cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2013.

(Kulik 2011) Kulik A, Shrank WH, Levin R, et al. Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107:1409-14.

(Langlois 2012) Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1169-81.

(Langlois 2014) Langlois M. Het belang van dyslipidemieën als cardiovasculaire risicofactoren. Réunion de consensus INAMI 22 mai 2014

(Langlois 2014a) Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83-90.

(Ledford 2013) Ledford H. Cholesterol limits lose their lustre: revised guidelines for heart health are set to move away from target-based approach. *Nature* 2013;494:410-411.

(Leuschen 2013) Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(11):1427-34.

(Lewis 1998) Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.

(Li 2013) Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2013.

(Liekens 2013) Liekens en Foulon (2013). Farmaceutische zorg voor patiënten met depressie.

(Lipworth 2013) Lipworth L, Fazio S, Kabagambe EK, et al. A prospective study of statin use and mortality among 67.385 blacks and whites in the Southeastern United States. *Clin Epidemiol* 2013;6:15-25.

(Liu 2013) Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2013.

(Lloyd 2013) Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, Kearney PM, Sattar N, Perry I, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PloS one*. 2013;8(9):e72642.

(Makihara 2013) Makihara N, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Ago T, Kuroda J, et al. Statins and the risks of stroke recurrence and death after ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):211-5.

(Mancini 2013) Mancini G.B., Tashakkor A.Y., Baker S., et al. (2013). Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*, 29(12), 1553-68.

(Maningat 2013) Maningat P., Gordon B.R., Breslow J.L. (2013) How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep*, 15(1), 291.

(Manktelow Bradley 2009) Manktelow Bradley N, Potter John F. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).

(Mansi 2013) Mansi IA, Mortensen EM, Pugh MJ, Wegner M, Frei CR. Incidence of musculoskeletal and neoplastic diseases in patients on statin therapy: results of a retrospective cohort analysis. *The American journal of the medical sciences*. 2013;345(5):343-8.

(Marelli 2011) Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, Haas S, Stroup DF, Cload P, et al. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *Journal of the American College of Cardiology*.

2011;58(5):530-7.

(Margolis 2013) Margolis KL, Davis BR, Baimbridge C, Ciocon JO, Cuyjet AB, Dart RA, et al. Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2013;15(8):542-54.

(Marx 2003) Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. *ACP journal club*. 2003;138(2):A11-2.

(McAlister 2008) McAlister FA. The “number needed to treat” turns 20 – and continues to be used and misused. *CMAJ* 2008;179:549-53. *CMAJ* 2008;179:549-53.

(Meade 2002) Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *Bmj*. 2002;325(7373):1139.

(Miller 2011) Miller M, Stone J, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.

(Mills 2011) Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *European heart journal*. 2011;32(11):1409-15.

(Mukhtar 2005) Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005 Feb;59(2):239-52.

(Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(4):390-9.

(Navaneethan 2009) Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;published on line 2009/04/17;doi: 10.1002/14651858.CD007784:CD007784.

(Nelson2013) Nelson ER, Wardell SE, Jasper JS et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science*. 2013 Nov 29;342(6162):1094-8

(Newby 2006) Newby L.K., LaPointe N.M., Chen A.Y. et al. (2006). Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*, 113(2), 203-212.

(NICE 2014) Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Draft for consultation. 2014, pp 286 National Institute for Health and Care Excellence ( NICE)

(Nichols 2007) Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clinical therapeutics*. 2007;29(8):1761-70.

(Nieuwkerk 2012) Nieuwkerk P.T., Nierman M.C., Vissers M.N. et al (2012). Intervention to improve adherence to lipid-lowering medication and lipid-levels in patients with an increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 110(5), 666-672.

(Nilsson 1997) Nilsson J, Ericsson C, Hamsten A. Bezafibrate following acute myocardial infarction: important findings from the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Fibrinolysis Proteolysis* 1997;suppl 1:159-62.

(Nordestgaard 2010) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.

(Nordestgaard 2013) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.

(Palmer 2012) Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*

2012;157:263-75.

(Palmer 2013) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD004289.

(Palmer 2014) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.

(Palnum 2012) Palnum KH, Mehnert F, Andersen G, Ingeman A, Krog BR, Bartels PD, et al. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2012;43(3):802-7.

(Patel 2013) Patel AY, Pillarisetti J, Marr J, Vacek JL. Ezetimibe in combination with a statin does not reduce all-cause mortality. *Journal of clinical medicine research.* 2013;5(4):275-80.

(Penforntis 2012) Penforntis A, Baleyrier A, Clavel T, et al. LDL-cholesterol target values and actual values in patients with type 2 diabetes (T2D) uncontrolled on oral antidiabetic monotherapy: the lipid results of the French ESCALADE survey. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:503-9.

(Phillips2002) Phillips PS1, Haas RH, Bannykh S. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):581-5

(Preiss 2011) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2011;305(24):2556-64.

(Radermecker 2014) Radermecker RP, Lancellotti P. La prévention des maladies cardiovasculaires est-elle encore utile chez la personne âgée ? Focus sur les antiagrégants et les hypolipémiants. *Rev Med Liège* 2014;69:sous presse.

(Ray 2010) 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. *Archives of internal medicine.* 2010;170(12):1024-31.

(Reiner 2011) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

(Richardson 2013) Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Annals of internal medicine.* 2013;159(10):688-97.

(Ridker 2012) Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):565-71

(Rietzschel 2014) Rietzschel E. Huidige prevalentie van dyslipidemieën in de Belgische Bevolking. Réunion de consensus INAMI 22 mai 2014

(Robinson 2009) Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-22.

(Robinson 2012) Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468-76.

(Ruddy 2009) Ruddy K., Mayer E., Partridge A. (2009). Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *A Cancer Journal for Clinicians*, 59, 56-66.

(Ryden 2013) Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*

2013;34:3035-87.

(Saha 2010) Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157-66.

(Sahi 2012) Sahi H, Koljonen V, Bohling T, Neuvonen PJ, Vainio H, Lamminpaa A, et al. Increased incidence of Merkel cell carcinoma among younger statin users. *Cancer epidemiology*. 2012;36(5):421-4.

(Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.

(Savarese 2013) Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(22):2090-9.

(Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.

(Schedlbauer 2010) Schedlbauer A., Davies P., Fahey T. (2010). Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* (3).

(Scheen 2009) Scheen AJ, Radermecker RP. Ezétimibe (Ezetrol®) chez le patient diabétique. *Rev Med Liège* 2009;64:606-11.

(Scheen 2014) Scheen A. Traitements des dyslipidémies dans des sous-groupes spécifiques. Réunion de consensus INAMI 22 mai 2014

(Scheen 2014a) Scheen AJ. Pharmacothérapie du sujet âgé : primum non nocere ! *Rev Med Liège* 2014;69:sous presse.

(SEARCH collaborative group 2008) SEARCH collaborative group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. SEARCH collaborative group. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789

(Sever 2011) Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *European heart journal*. 2011;32(20):2525-32.

(Shepherd 2002) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.

(Shi 2010) Shi I., Liu J., Fonseca V. et al. (2010). Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 99.

(Shroufi 2010) Shroufi A., Powles J.W. (2010). Adherence and chemoprevention in major cardiovascular disease: a simulation study of the benefits of additional use of statins. *J Epidemiol Community Health*, 64(2), 109-113.

(Singh 2013a) Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(7):1721-30.

(Singh 2013b) Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323-32.

(Singh 2013c) Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(6):620-9.

- (Slejko 2014) Slejko J.F., Ho M., Anderson H.D. et al. (2014). Adherence to statins in primary prevention: yearly adherence changes and outcomes. *J Manag Care Pharm*, 20(1), 51-7.
- (Sniderman 2011) Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337-45.
- (Steenland 2013) Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(9):1449-55.
- (Stone 2013) Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;published on line 2013/11/14;doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- (Tan 2007) Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(4):687-9.
- (Taylor 2013) Taylor F, Huffman Mark D, Macedo Ana F, Moore Theresa HM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1).
- (Thanassoulis 2014) Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.
- (The BIP Study Group 2000) The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(1):21-7.
- (Tonelli 2011) Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183(16):E1189-202.
- (Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration 2010) Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9.
- (Undela 2012) Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(1):261-9.
- (Van de Castele 2014) Van de Castele M. Cijfers over het gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Réunion de consensus INAMI 22 mai 2014
- (van Deventer 2011) van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, et al. Non-HDL-cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 2011;57:490-501.
- (Verzekeringscomité 2014) Verzekeringscomité 2014. Rapport Monitoring of Significant Expenses in Pharmaceuticals 2012; hoofdstuk Lipidenverlagende middelen en combinatiepreparaten.
- (Voight 2012) Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-80.
- (Vrijens 2012) Vrijens B., De Geest S., Hughes D. A. et al. (2012). Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55, 616-627.
- (Wang 2012) Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen SJ, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1231-8.
- (Ward 2007) 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 technology assessment*. 2007;11(14):1-160, iii-iv.

(Weng 2010) Weng TC, Yang YH, LIN SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Apr;35(2):139-51

(WHO 2003) WHO (2003). Adherence to long term therapies: evidence for action.

(Willenheimer 2001) Willenheimer R. Statistical significance versus clinical relevance in cardiovascular medicine. *Progress in cardiovascular diseases*. 2001;44(3):155-67.

(Wu 2013) Wu XD, Zeng K, Xue FQ, Chen JH, Chen YQ. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(10):1855-60.

(Zaharan 2012) Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;75(4):1118-24.

(Zhang 2013a) Zhang XL, Geng J, Zhang XP, Peng B, Che JP, Yan Y, et al. Statin use and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2013;24(4):769-76.

(Zhang 2013b) Zhang XL, Liu M, Qian J, Zheng JH, Zhang XP, Guo CC, et al. Statin use and risk of kidney cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized trials. *British journal of clinical pharmacology*. 2013.

(Zhou 2013) Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1575-84.