



# Cholestérol et statines une place à relativiser

## Questions - Réponses

### Messages clés

× Le cholestérol est un élément du risque cardiovasculaire parmi d'autres tels que le tabagisme, l'HTA, les antécédents familiaux. Les antécédents personnels (coronaropathies, AVC, artérite) ou le diabète représentent à eux seuls un risque majoré.

× Seules *pravastatine* et *simvastatine* ont montré chez des patients à risque cardiovasculaire élevé des bénéfices à la fois en réduisant le nombre d'événements cardiovasculaires (morbi-mortalité cardiovasculaire) et en diminuant la mortalité totale.

× L'évaluation de certains médicaments hypocholestérolémiants ne repose parfois que sur des critères intermédiaires (baisse du cholestérol, évolution des sténoses coronariennes par coronarographie, inflammation...). En pratique clinique, il est préférable de privilégier les médicaments évalués sur des critères solides (morbi-mortalité).

× Les patients qui tirent le plus de bénéfice d'un traitement par statine sont ceux ayant un risque cardiovasculaire élevé notamment dans le cas de coronaropathies, d'artérite, d'antécédents d'AVC et de diabète.

### 1. Quel bénéfice sur le risque cardiovasculaire peut-on attendre de l'arrêt du tabac ?

Le tabagisme est un des facteurs de risque cardio-vasculaire sur lequel il est possible d'agir. Un tiers des infarctus du myocarde est lié au tabac (75 % avant l'âge de 40 ans) <sup>(1)</sup>. Il est estimé qu'après 5 et 10 ans d'arrêt, le risque de décès prématuré par maladie ischémique du cœur est diminué de moitié par rapport à celui d'un fumeur qui aurait continué. Plus l'arrêt de la consommation du tabac est précoce, plus la réduction des risques liés au tabac est importante <sup>(2)</sup>.

- 1 - ANAES "Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire" Service des recommandations professionnelles - octobre 2000 : 70 pages (<http://www.anaes.fr>).  
2 - ANAES "Arrêt de la consommation du tabac - Conférence de consensus" 8-9 octobre 1998 : 26 pages (<http://www.anaes.fr>).

### 2. Quelle est l'influence de l'observance sur le bénéfice d'un traitement par une statine ?

Plusieurs études ont montré que l'observance au traitement par une statine, diminue avec le temps. La mauvaise observance globale peut atteindre 50 % après 2 ans. Ces études ont montré aussi que le bénéfice attendu d'un traitement par une statine n'est obtenu que chez les patients qui continuellement prennent plus de 80 % des doses <sup>(1)</sup>.

La motivation du patient à prendre son traitement est donc à prendre en compte aussi bien dans le suivi des patients à risque élevé, que dans la prescription d'une statine chez des patients à risque faible.

- 1 - Howell N et coll. "Compliance with statins in primary care" Pharm J 2004 ; 272 : 23-26.

### 3. Quelle est la place des statines dans le palmarès des remboursements ?

Avec 55 doses définies journalières pour 1000 patients (DDD\*), la France se situait en 2002 au 2<sup>ème</sup> rang des pays européens consommateurs de statines derrière la Norvège (59) et loin devant la Belgique (39), la Grande Bretagne (23) et l'Italie (14). <sup>(1)</sup>

3 statines font partie des 6 molécules les plus remboursées en Bretagne en 2003. <sup>(2)</sup>

|                      | Base remboursement (euros) | Nombre de bénéficiaires ** |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|
| <i>pravastatine</i>  | 24 358 410                 | 75 297                     |
| <i>oméprazole</i>    | 20 068 335                 | 115 073                    |
| <i>paracétamol</i>   | 18 256 682                 | 1 146 377                  |
| <i>atorvastatine</i> | 17 190 415                 | 53 128                     |
| <i>clopidogrel</i>   | 16 084 448                 | 24 480                     |
| <i>simvastatine</i>  | 14 254 823                 | 50 424                     |

\* La DDD est la dose moyenne journalière d'un médicament administré à un adulte et utilisé dans son indication principale (dose fixée par l'OMS) dans le but de comparer les usages.

\*\* Basé sur le 1<sup>er</sup> semestre 2003

- 1 - Walley T. et Coll. Variations and increase in use of statins across Europe : data from administrative databases. BMJ 2004 ; 328 : 385-6.  
2 - Inter-régimes hors sections mutualistes (soit 90 % de la population).

× Dans les essais, les valeurs du LDL-cholestérol constatées après traitement par une statine étaient en moyenne inférieures à 1 g/l chez les patients présentant une coronaropathie, une artérite ou un AVC et inférieures à 1,3 g/l chez les patients présentant un diabète.

× Lors de mesure des cholestérolémies, le coefficient de variation intra-sujet est compris entre 5 et 10 %, reflétant à la fois la variabilité individuelle et les variations analytiques. Ainsi, pour un sujet supposé avoir un taux constant réel de cholestérol de 2 g/l, 95 % des mesures se situeraient entre 1,70 et 2,30 g/l.

× Chez les autres patients\*, à faible risque cardiovasculaire, en l'absence d'essai, la balance bénéfique risque des hypocholestérolémiants est incertaine. Il n'y a pas d'urgence à traiter par un médicament car plus le risque cardiovasculaire est faible, plus le bénéfice du traitement sera faible.

Une amélioration de l'hygiène de vie du patient est recommandée.

\* sauf hypercholestérolémie familiale et cholestérolémie importante.

#### 4. Le choix d'une statine peut-il reposer sur le dosage du comprimé ?

Pour des molécules différentes, choisir des comprimés à 10 mg d'une molécule à la place de comprimés à 20 mg d'une autre molécule ne signifie pas pour autant moins d'effets indésirables, un effet sur le cholestérol différent ou un meilleur bénéfice clinique.

La cériestatine (dosée à 0,3 mg) retirée du marché en raison de ses effets indésirables en est un exemple.

Pour une même molécule, certains effets indésirables sont doses dépendants, notamment les effets indésirables musculaires et hépatiques décrits avec les statines et les fibrates.

L'évocation de ces symptômes doit amener à reconsidérer le traitement (diminution de la posologie, changement de molécule, voire arrêt du traitement).

#### 5. Quelle est la surveillance du traitement ?

Selon des recommandations de l'AFSSAPS, il est nécessaire de doser le LDL-cholestérol ainsi que les transaminases (pour évaluer la tolérance hépatique) 1 à 3 mois après l'instauration du traitement (délai nécessaire à un effet optimal) (1).

Un dosage initial des CPK n'est recommandé que pour les patients ayant des facteurs de risque d'atteinte musculaire (insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires génétiques, antécédents personnels d'effets indésirables musculaires avec un fibrate ou une statine, consommation excessive d'alcool, âge > 70 ans) (2). Au moindre doute, en cas de symptômes musculaires, un dosage des CPK est à réaliser.

(1) AFSSAPS - "la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique" - septembre 2000 : 60 pages (<http://afssaps.sante.fr>)

(2) AFSSAPS - "informations des prescripteurs, mise au point sur les effets musculaires des statines" - juin 2002 : 4 pages (<http://afssaps.sante.fr>)

#### 6. Comment la façon de présenter une donnée peut-elle influencer la prescription ?

La perception des patients et des prescripteurs, des risques et bénéfices d'un traitement est fortement influencée par la façon dont sont présentés les données (1, 2). Exprimer la réduction du risque cardiovasculaire obtenue par certaines statines, dans une population donnée, en valeur absolue ou en valeur relative, va fortement influencer la prescription ou non du médicament. L'expression en valeur relative étant plus favorable à la prescription (a).

Ces biais possibles sont à garder en mémoire.

De même, des certitudes de réduction du risque cardiovasculaire à l'échelle de populations ne permettent pas de garantir un bénéfice à un individu donné.

(a) Par exemple, dans l'essai dit WOSCOPS, pravastatine 40 mg/j versus placebos chez des hommes écossais, la réduction de mortalité totale après 5 ans exprimée en valeur absolue est de 0,9 % et de 22 % en valeur relative (3).

1 - Bobbio M. et coll. "Completeness of reporting trial results : effect on physicians' willingness to prescribe" BMJ 1994 ; 343 : 1209-11.

2 - Skolbekken. "Communicating the risk reduction achieved by cholesterol reducing drugs" BMJ 1998 ; 316 : 1956-8.

3 - Prescrire Rédaction "Pravastatine en prévention primaire" Rev Prescrire 1997 ; 17 (175) : 471-473.