

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"

... 2003

Volume ..

Numéro ..

REUNION DE CONSENSUS

28 mai 2002

L'usage adéquat des médicaments hypolipidémiants

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

Promoteur:

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires Sociales

et

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

Président: M. VERMEYLEN

Vice-Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Comité d'organisation :

Président : G. VERPOOTEN

Experts : J. DUCOBU et F. HELLER

Membres : H. BEYERS, M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, I. LEUNCKENS, A. MENSAERT, H. PROESMANS, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

Groupe bibliographique :

Centrum Huisartsgeneeskunde UA

Préparation pratique:

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

Editeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

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

REUNION DE CONSENSUS

L'usage adéquat des médicaments hypolipidémiants

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, 28 mai 2002

1. INTRODUCTION

Le mardi 28 mai 2002, l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) a organisé une réunion de consensus concernant "L'usage adéquat des médicaments hypolipidémiants". L'organisation de telles réunions, deux fois par an, fait partie des missions du Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments. Ces réunions de consensus ont pour but d'évaluer les pratiques médicales en matière de prescription de médicaments, sur un thème particulier, et de formuler des recommandations à l'adresse de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus sur l'asthme fait donc partie d'une série et en est la septième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une méthodologie bien établie. Un jury pluridisciplinaire formule les recommandations, en réponse à des questions posées. Pour ce faire, le jury se base en premier lieu sur une revue extensive de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant. Toutes les revues systématiques et méta-analyses pertinentes sont contrôlées quant à leurs qualités méthodologiques, en deux étapes. Des critères minimaux, tels que stratégie de recherche systématique, mention des sources et utilisation d'études randomisées font office de premier filtre. Puis, les études retenues reçoivent un score de qualité méthodologique, sur base de critères d'évaluation existants.

Dans un deuxième temps, une présentation publique de rapports d'experts a lieu, ce qui permet de compléter les connaissances disponibles par des points de vue personnels et des considérations cliniques. Cette présentation est suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury ou public) a l'occasion d'exprimer son point de vue.

Le texte suivant est le compte-rendu des conclusions du jury pluridisciplinaire et indépendant (**texte court**). Ce texte ne reflète pas nécessairement le point de vue de l'organisateur, à savoir l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** peut être demandé auprès de Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles (fax. (02) 739 77 11, e-mail herman.beyers@inami.fgov.be). Le rapport du jury peut être consulté sur le website de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Dispensateurs de soins – Médecins - Données Pharmanet – Réunions de consensus").

2. COMPOSITION DU JURY

Le jury pluridisciplinaire comportait 12 membres:

Représentants des médecins

Geneviève Bruwier (médecin généraliste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste – Président)
Michel Roland (médecin généraliste)
Jos Tits (spécialiste)
Jacques Unger (spécialiste – Vice-Président)
Caroline Weytjens (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

Valérie Fabri
Luc Hutsebaut

Représentant des pharmaciens

Daniel Duh

Représentant du public

Jacques Debast

Représentant des infirmiers

Marie-Louise Braida

Représentant des diététiciennes

Lutgarde Knoops

Secrétaire lors des réunions du jury

André De Swaef

Niveaux de preuve utilisés par le jury:

- Niveau 1: plusieurs ECR de qualité suffisante ou une méta-analyse de qualité suffisante
- Niveau 2: 1 ECR de qualité suffisante
- Niveau 3 : résultats contradictoires de ECR de qualité suffisante

Pas de jugement possible:

- lorsque la question concernée fut examinée dans une ECR en double aveugle de qualité suffisante, mais sans mention d'un traitement statistique de résultats;
- lorsque la question concernée ne fut examinée que par des ECR de qualité insuffisante ;
- si aucune ECR en double aveugle concernant la question ne fut trouvée.

3. CONCLUSIONS

Le jury, réuni le 28 mai 2002 en conférence de consensus, se concerta après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les développements des experts et arriva aux conclusions suivantes:

3.1. ESTIMATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Pour l'estimation du risque cardiovasculaire individuel, le jury conclut que:

- dans l'hypercholestérolémie **familiale**, le risque est **supérieur à 40% à 10 ans**. Pour le patient et la santé publique, le diagnostic précoce est très important. La possibilité de s'appuyer sur un test génétique (et le remboursement de celui-ci) est dès lors essentielle.
- en prévention **secondaire** de l'affection cardiovasculaire, par laquelle le jury comprend (ou à laquelle il assimile) :
 - maladie coronaire symptomatique et documentée (angine de poitrine, infarctus myocardique, décompensation cardiaque ischémique)
 - accident cérébrovasculaire documenté (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT)
 - maladie vasculaire périphérique (c à d claudication intermittente documentée et/ou sténose démontrée)
 - hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche
 - diabète avec néphropathie à partir du stade de micro-albuminurie
 - insuffisance rénale chronique**le risque cardiovasculaire est supérieur à 20% à 5ans ou 40% à 10 ans.**¹
- **en prévention primaire** (prévention chez les individus qui n'ont jamais souffert d'affection cardiovasculaire), le risque peut être évalué à l'aide de tables de risque. Le jury opte pour les « **Joint British Societies coronary risk prediction chart** ». Ces tables :
 - ne sont utiles que pour la détermination du risque,
 - ne sont valables qu'en prévention primaire,
 - que pour décider de commencer ou non un traitement
 - et nullement pour évaluer l'effet d'un traitement

Avec ces tables, la différence peut être faite entre **un risque à 10 ans faible (<15%), moyen (15%-20%), élevé (20-30%), très élevé (>30%)**.

- Sur l'**importance du cholestérol (CT, HDL, LDL)** parmi les facteurs de risque, le jury conclut :
 - qu'il est un (important) facteur de risque dont il faut tenir compte pour l'estimation du risque coronaire en prévention primaire
 - et qu'une dyslipidémie « isolée » (c à d. sans autre facteur de risque) ne nécessite pas nécessairement une intervention médicamenteuse (mais bien des mesures hygiéno-diététiques)

¹ Selon le groupe de littérature. Dans les différentes études le 'range' varie entre ± 30 et 70% selon les critères d'inclusion.

3.2. DIAGNOSTIC

3.2.1. DIAGNOSTIC DE DYSLIPIDÉMIE

En ce qui concerne l'établissement d'un diagnostic de dyslipidémie, le jury fait les propositions suivantes :

➤ Pour ce qui est de déterminer ou non les lipides sériques s'inspirer du tableau suivant :

Que doser ?	rien	CT	HDL	TG	LDL calculé
1. Prévention secondaire		X	X	X	X
2. Prévention primaire (risque potentiel élevé)		X	X	X	X
3. Prévention primaire (risque potentiel moyen)		X	X		
4. Prévention primaire (risque potentiel faible) homme <35ans, femme <45ans sans risque familial	X (of)	(X)			
5. > 80 ans	X				

- en l'absence de facteur de risque, ne rien doser (ou de se limiter au CT)
- en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque de doser le CT et le HDL et - en cas de haut risque potentiel - de mesurer les TG et de calculer le LDL afin de pouvoir, en plus de la détermination du risque au moyen des tables, de faire un choix thérapeutique

➤ en conséquence de la variabilité biologique et analytique demander **au moins 2 mesures** avec un intervalle de 1 à 8 semaines

➤ standardiser la technique des **prélèvements sanguins**

- vu qu'une série de facteurs influencent les mesures :
 - variations physiologiques : nyctémérales et saisonnières(3-5%), liées à l'âge, au cycle menstruel et à la grossesse.
 - variations liées à l'environnement : alimentation, obésité, activité physique, tabac, alcool
 - variations cliniques: interférences pharmacologiques, infarctus myocardique récent, infection et inflammation, intervention chirurgicale, hyperlipidémie secondaire.
- les meilleures conditions de prélèvements sont
 - après une période d'alimentation ordinaire
 - après une stabilisation du poids pendant au moins 2 semaines
 - 3 mois après un évènement clinique comme p.ex. un infarctus myocardique ou une pneumonie (car le CT est abaissé pendant 3 mois)
 - après 12 h. de jeûne (pour les TG, pas pour le CT ou le HDL)
 - en position assise standardisée du patient.

- Pour ce qui est de l'**interprétation des valeurs**, le jury estime que
 - pour la décision d'entamer un traitement médicamenteux, les valeurs lipidiques 'per se' ont de moins en moins de signification
 - il n'existe pas de preuve permettant de définir des valeurs idéales ou des valeurs à partir desquelles un traitement médicamenteux doit être initié.
 - en prévention secondaire, il est acceptable de traiter à la posologie utilisée dans les ECR, indépendamment des valeurs lipidiques
 - en prévention primaire, les valeurs initiales de lipides constituent un des facteurs qui interviennent dans l'estimation du risque du patient
 - en prévention primaire et secondaire la titration des doses de statines en fonction du LDL-cholestérol et de valeurs cibles est également une bonne pratique. Le jury rappelle qu'il n'existe aucune étude clinique sur les valeurs cibles, que les différents consensus internationaux et les avis d'experts proposent des valeurs cibles différentes et qu'il y a une tendance claire à abaisser ces valeurs cibles.

3.2.2. DIAGNOSTIC D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

Le diagnostic **d'hypercholestérolémie familiale** peut être suspecté sur base d'un cholestérol au-dessus de 290 mg/dl (7,5 mmol/l) chez un adulte associé à des signes spécifiques. Le diagnostic exact n'est posé que sur des techniques moléculaires.

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	% diagnostic non reconnu
Xanthomes tendineux	25%	~100%	100%	75%
Echo tendon (épaisseur > 5.7 mm)	70%	94%	2%	30%
Diagnostic moléculaire	80 - 100 %	~100%	100%	0-20%

- Première recherche génétique dans une famille (analyse complète des gènes)
 - Ce test ne doit être utilisé que chez un seul membre de la famille suspecté d'HF sur base des critères suivant :
 - Cholestérol > 290 mg/dl (chez adulte) plus
 - arc cornéen (<45 ans) ou de xanthomes tendineux chez le patient
 - ou un parent,
 - antécédents cardiovasculaires précoces personnel ou familiaux
 - enfant dans la famille avec un cholestérol supérieur au 95ème percentile.
- Une analyse génétique plus simple est possible pour les membres d'une famille où la mutation causale a déjà été mise en évidence. Les critères sont :
 - Tout parent adulte avec un cholestérol > 270 mg/dl ou 7 mmol/l
 - tout enfant avec un cholestérol > 190 mg/dl ou 5 mmol/l

3.3. MOYENS THERAPEUTIQUES

Le jury reconnaît la diversité des **moyens thérapeutiques** :

- Les **mesures hygiéno-diététiques** efficaces sur la morbi-mortalité cardiovasculaire sont :
 - une alimentation pauvre en acides gras saturés et riche en fruit et légumes
 - l'arrêt du tabac
 - une activité physique régulière

- **Différents groupes médicamenteux** ont des effets correcteurs des dyslipidémies :
 - statines
 - fibrates
 - résines
 - acide nicotinique et dérivés

Classe/Produit	mécanismes d'action	effets secondaires	interactions
Statines	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de l'HMG-CoA-réductase avec : - forte réduction du CT - forte réduction du LDL - légère réduction des TG - légère augmentation du HDL 	<ul style="list-style-type: none"> - élévation des CPKI - myalgie - rhabdomyolyse - élévation des sGPT - plaintes digestives - éruptions cutanées 	Potentialisation <ul style="list-style-type: none"> - des anticoagulants oraux - de la digoxine et dérivés Avec les fibrates le risque de myopathie augmente Les résines diminuent la résorption des statines
Simvastatine Atorvastatine	Idem	Idem	Via CYP3A4 <ul style="list-style-type: none"> -macrolides -dérivés azoliques -inhibiteurs de la protéase virale augmentation du risque 'myopathie'. Le pamplemousse augmente la biodisponibilité
Fluvastatine	Idem	Idem	Via CYP2C9
Pravastatine	Idem	Idem	hydrosoluble -> moins d'interactions
Fibrates	Agonistes des PPAR-alpha <ul style="list-style-type: none"> - réduction des TG - réduction CT, LDL - élévation HDL 	<ul style="list-style-type: none"> - élévation CPK - myalgies - rhabdomyolyse -plaintes digestives - élévation sGPT - cholélithiases 	Potentialisation des <ul style="list-style-type: none"> - anticoagulants oraux - antidiabétiques oraux Risque accru de myopathie avec les statines
Résines	Inhibition de l'absorption intestinale des acides biliaires <ul style="list-style-type: none"> - réduction du CT - réduction du LDL - légère augmentation des TG - légère augmentation du HDL 	<ul style="list-style-type: none"> - plaintes digestives - déficiences en acide folique et en vitamines liposolubles 	Diminution de la résorption des <ul style="list-style-type: none"> -anticoagulants oraux - hormones thyroïdiennes - glycosides cardiotoniques - l'acide desoxycholique - statines
Acide nicotinique	Diminution de la synthèse hépatique des VLDL Inhibition de la lipolyse dans les tissus adipeux <ul style="list-style-type: none"> - réduction du CT - réduction du LDL - réduction des TG - augmentation des HDL 	Flush Plaintes digestives Elévation des <ul style="list-style-type: none"> - sGPT - acide urique - glycémie 	Aucune interaction significative
Acipimox	Idem	Moins, mais moins efficace	

- En ce qui concerne l'intérêt des associations,
 - le jury constate que :
 - Aucune étude à grande échelle avec effet significatif sur des objectifs finaux de morbi-mortalité (« hard end points) n'est disponible
 - Les associations ont un effet hypolipidémiant plus puissant que chaque produit utilisé en monothérapie
 - Des études à petite échelle montrent des réductions importantes parfois significatives des événements cardiovasculaires
 - Des données sur la sécurité à long terme et sur un grand nombre de patients font défaut
 - Il existe un risque accru de sécurité à l'association statines/fibrates, (rhabdomyolyse : risque pas nécessairement égal pour chaque association)
 - et conclut que les associations peuvent être envisagées chez les individus à haut risque CV, porteurs d'une dyslipidémie grave ou d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote,
 - à condition d'un usage très sélectif et bien considéré et d'observer un suivi strict des patients.

- Le tableau suivant, inspiré des tables néo-zélandaises, donne une idée à échéance de **5 ans du nombre d'évènements évités pour 100 personnes traitées**, (sur base d'une réduction de risque relatif de 30%) et du nombre de personnes à traiter (**NNT-number needed to treat**) pour éviter 1 évènement CV en fonction du risque CV initial. *Le risque CV à 10 ans a été extrapolé en doublant le risque à 5 ans*

Risque CV (fatal et non fatal) (= chance d'avoir un évènement) à 5ans	= Risque CV à 10 ans	Réduction du risque absolu à 5 ans (nombre d'évènements CV évités pendant 5 ans pour 100 personnes traitées)	NNT pendant 5 ans (= nombre de personnes à traiter pendant 5 ans pour éviter 1 évènement CV)
> 30 % (°)	> 60 %	> 10 pour 100	< 10
25 – 30 % (°)	50-60%	9 pour 100	11
20 - 25 % (°)	40-50%	7.5 pour 100	13
15 – 20 % (°)	30-40%	6 pour 100	16
10 – 15 % (°)	20-30%	4 pour 100	25
5 – 10 % (°)	10-20%	2.5 pour 100	40
2.5 – 5 % (°)	5-10%	1.25 pour 100	80
< 2.5 % (°)	< 5%	0.8 pour 100	> 120

Le traitement implique une baisse de tension artérielle de 2 / 6 mmHg chez des patients ayant une TA >140-150 / 90 mmHg, ou une réduction de cholestérol de +/- 20% en cas de cholestérolémie >5.0 – 5.5 mmol/l ou +/- 190 – 210 mg/dl. Ce qui produit une réduction de risque CV approximative de 30%, indépendamment du risque absolu 'avant traitement'.

3.4. POPULATIONS A RISQUE ET LEUR IMPORTANCE

3.4.1. POPULATIONS À RISQUE

Les **populations à risque** sont bien circonscrites. Il est établi que :

- Ces dernières années, le nombre de personnes présentant une affection cardiovasculaire chute
- Dans le sud du pays, ce nombre est plus élevé que dans le nord
- Les hommes sont à plus haut risque que les femmes, surtout avant 75 ans
- Après 75 ans, l'incidence des maladies CV augmente, surtout chez les femmes
- L'incidence augmente avec l'âge
- Un nombre d'affections déterminent fortement le profil de risque
 - Certaines sont modifiables :
 - le diabète
 - l'hypertension artérielle
 - le tabagisme
 - l'obésité
 - Et d'autres non :
 - la prévalence familiale de maladie cardiovasculaire (au 1er degré)
- Le risque CV est accru dans les couches socio-économiques défavorisées

3.4.2. IMPORTANCE DES POPULATIONS À RISQUE

L'**importance des populations à risque**, qui entrent en considération pour le traitement médicamenteux hypolipidémiant, peut être déduite de l'étude BIRNH et de l'article de Annemans L.(Tijdschrift voor Geneeskunde 2001 ;57 :943-51).

Les nombres suivants semblent réalistes :

- Hypercholestérolémie familiale : **20.000**
- Prévention secondaire (jusqu'à 84 ans) : **278.330**. Ce nombre devrait être revu à la hausse en raison de la définition de prévention secondaire adoptée par le jury : celle-ci inclut davantage de patients que celle plus restrictive de L. Annemans.
- En prévention primaire, le nombre dépend de la frontière - arbitrairement choisie- du % de risque. Les nombres présentés ici devraient être revus à la baisse car une partie de la population a été comptabilisée en prévention secondaire (dont la définition adoptée par le jury est plus large)

<u>Age</u>	Population	RISQUE d'évènement CV majeur		
		≈ 15% à 10 ans	≈ 20% - 10 ans	≈ 30 % - 10 ans
35 – 74 ans	4.953.484	1.297.228	752.566	220.479
35 – 84 ans	5.485.543	1.739.963	974.763	353.714

3.5. ETUDES CLINIQUES

En rapport avec les essais randomisés contrôlés (ERC), le jury constate qu'ils peuvent présenter les résultats suivants:

1. Pour les statines

simvastatine

- En prévention secondaire, réduction significative de la morbidité et de la mortalité
- En prévention primaire, réduction significative de la morbidité chez les diabétiques
- Ceci, indépendamment des valeurs lipidiques initiales
- Avec une posologie quotidienne de 20 à 40 mg

pravastatine :

- En prévention secondaire (PS), diminution significative de la morbidité et de la mortalité
- En prévention primaire (PP), réduction de la morbidité coronaire chez les individus avec hypercholestérolémie
- Avec une posologie quotidienne de 40 mg

fluvastatine

- Résultats comparables en PS
- Avec une posologie quotidienne de 80 mg

atorvastatine

- D'une étude de 16 semaines après un IM, il ressort :
 - Pas de réduction significative de mortalité, d'IM non fatal, d'arrêt cardiaque
 - Une réduction significative d'ischémies myocardiques symptomatiques et d'AVC non fatals
 - Avec une posologie quotidienne de 80 mg
 - avec, comme effet secondaire, 2,5% de troubles de la fonction hépatique
- Une étude, non encore publiée, clôturée prématurément après 3 ans donne les résultats préliminaires suivants : réduction significative de la mortalité et de la morbidité coronaires et des AVC chez les patients hypertendus. (résultats à confirmer par publication dans une revue à comité de lecture)

Les réductions de risque relatifs mentionnées semblent du même ordre de grandeur quelle que soit la sous-population étudiée (hommes, femmes, personnes âgées, diabétiques, hypertendus, fumeurs).

En moyenne, la réduction de cholestérol obtenue était de 22 à 38 %.

Dans ce 'range' de réduction, il semble y avoir une relation entre la réduction du LDL-cholestérol et la réduction du risque CV.

2. Avec les fibrates :

En prévention primaire, on ne peut faire valoir aucune étude avec les produits disponibles en Belgique ; pour **le gemfibrozil (non disponible)**, une étude indique

- Une réduction significative des événements coronaires
- Une réduction non significative de la mortalité coronaire
- Une augmentation non significative de la mortalité totale
- Une réduction double des événements coronaires
 - Chez les diabétiques

- Chez les individus avec TG élevés et HDL bas
- En prévention secondaire (études n'incluant que des hommes)
- **Gemfibrozil (non disponible)**
 - Diminution significative de la mortalité coronaire et de l'IM non fatal
 - 27% de réduction d'ACV
 - Pas de diminution significative de la mortalité totale
 - Relation entre l'élévation du HDL (1%) et la chute de la mortalité (3%), indépendamment du LDL et des TG (jusqu'au seuil de HDL de 40 mg/dl)
 - **Bézafibrate**
 - Pas de diminution significative des objectifs CV
 - Pas de diminution significative de la mortalité totale
 - Diminution significative de tous les objectifs primaires chez les patients avec TG (à jeun) >200 mg/dl

Il est impossible de savoir si les effets du gemfibrozil et du bezafibrate sont applicables aux autres fibrates.

3. Acide nicotinique :

aucune étude à objectifs forts (hard end points) n'a été retenue par le groupe de littérature.

4. Résines :

cholestyramine : 1 étude en prévention primaire

- Chute non significative de la mortalité coronaire
- Chute significative de l'IM aigu non fatal

5. Associations :

pas d'études avec un grand nombre de patients pour de longues périodes.

De l'analyse des études, les conclusions suivantes peuvent être formulées :

Pour ce qu'il en est de la différence d'effets entre **les hommes, les femmes, les personnes âgées et les diabétiques** :

- Il n'y a pas de différence pour la simvastatine et la pravastatine
- L'atorvastatine ne dispose pas (encore) de données à long terme
- Le gemfibrozil a plus d'effet chez les diabétiques en prévention primaire
- Il n'y a pas de données disponibles pour les autres fibrates

Les valeurs initiales de LDL ne constituent **pas un facteur prédictif**. Une relation a été démontrée entre la réduction du risque CV et

- Pour les statines une réduction du LDL-cholestérol
- Pour le gemfibrozil, en prévention primaire et secondaire une élévation d'un HDL bas jusqu'à 40 mg/dl et un abaissement de TG élevés(>200 mg/dl)
- Pour le bézafibrate en prévention secondaire une réduction des TG (initialement >200 mg/dl)
-

Des études **on ne peut déduire des valeurs cibles**.

- Le seul point de convergence est pour les statines une réduction du risque en rapport avec une diminution du LDL cholestérol de 22 à 38%

- Une élévation du HDL de 1% (jusqu'à 40 mg/dl) induit une réduction du risque de mortalité de 3% (étude gemfibrozil)

Une **relation entre la chute du LDL-cholestérol et la diminution des évènements CV** a été montrée clairement pour la simvastatine, la fluvastatine, la lovastatine et la pravastatine.

Pour les différents médicaments les effets suivants démontrés peuvent influencer le choix du produit :

1. Statines :

- la simvastatine et la pravastatine ont un effet démontré
 - en prévention secondaire
 - en prévention primaire dans les groupes à haut risque
 - indépendamment des valeurs lipidiques initiales
 - la fluvastatine a quelque effet démontré en prévention secondaire
 - l'atorvastatine ne peut faire état d'études publiées dans des revues à comité de sélection ; des résultats préliminaires après 3 ans indiquent une réduction significative de l'IM et de l'AVC chez les patients hypertendus
- ⇒ Les **preuves publiées** concernent donc **la simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine**
- ⇒ L'atorvastatine a un effet puissant sur la réduction du LDL ; en raison de la relation entre cette réduction et le risque CV, on pourrait extrapoler un effet sur la réduction du risque CV. Des données d'études publiées, contrôlées, randomisées, à long terme font cependant actuellement défaut.

2. Fibrates

- Seul un fibrate disponible en Belgique, le bésafibrate, a un effet prouvé en prévention secondaire, lorsque les TG initiaux sont > 200 mg/dl
 - Le gemfibrozil, qui n'est pas disponible, a un effet démontré en prévention primaire chez les diabétiques et en cas d'hyper-TG/HDL-bas'
 - L'extrapolation de ces données aux autres fibrates n'est pas évidente
- ⇒ En conséquence, le jury estime qu'il existe **un niveau de preuve en prévention secondaire** en faveur du **bésafibrate** chez les sujets avec **TG>200 mg/dl**.
- ⇒ Les fibrates peuvent éventuellement encore avoir une place chez les individus à haut risque avec :
- Diabète
 - HDL bas (<40 mg/dl)
 - TG à jeun > 200 mg /dl
 - intolérance aux statines

3. les résines

peuvent faire état d'une étude en prévention primaire

- ⇒ en raison de l'effet plus puissant et mieux démontré des statines, les résines peuvent être utilisées chez les patients à haut risque et
- intolérance aux statines et/ou fibrates
 - ou en association

4. l'acide nicotinique et ses dérivés

ne peuvent faire état d'aucune étude

- ⇒ ils augmentent bien le HDL et réduisent les TG et peuvent donc, sans preuve, être utilisés
 - en cas de HDL bas
 - en cas d'hyperTG

3.6. CRITERES DE REMBOURSEMENT ET CONSEQUENCES PHARMACO-ECONOMIQUES

3.6.1. CRITÈRES POSSIBLES DE REMBOURSEMENT

- Le jury fait ici une proposition claire et faisable, et estime qu'en cas de
 - **Hypercholestérolémie familiale**
 - **Prévention secondaire**
 - **Prévention primaire chez des individus à (très) haut risque :**
 - **Au moins risque >30% à 10 ans**
 - **Mieux, à partir d'un risque >20% à 10 ans**
 - **Ou même >15 % à 10 ans**

un remboursement doit être possible pour :

- Les statines
- Les fibrates : idem, mais avec au moins un des critères suivants :
 - Diabète
 - TG à jeun >200 mg/dl
 - HDL <40 mg/dl
 - En cas d'intolérance aux statines
- Résines
- Acide nicotinique et dérivés
 - Idem avec en plus :
 - HDL <40 mg/dl
 - TG à jeun >200 mg/dl
- Associations
 - Toutes les associations doivent pouvoir être remboursées aux mêmes conditions que chaque médicament séparément. Le médecin traitant dispose d'un avis endocrinologique.

3.6.2. CONSÉQUENCES PHARMACO-ÉCONOMIQUES

1. **Estimation du nombre** de personnes traitées (voir 3.4.2. Importance des populations à risque)

- Hypercholestérolémie familiale :20.000; traitées 80%(?): **16.000**
- Prévention secondaire (risque \geq 40% à 10 ans): 278.330; traitées 60%(?): **166.998**
- Prévention primaire (risque \geq 30% à 10 ans) : 353.714; traitées 30%(?): **106.114**
 - Total 16.000 + 166.998 + 106.114 = **289.112**
- Prévention primaire (risque de 20 à 29 % à 10 ans): 974.763 traitées 20% (?): surplus 194952
 - Total 289.112 + 194952 = **484.064**

2. **Estimation de la répercussion budgétaire**

- Pour des raisons pratiques, on a pris comme **prémisses**: 1.Posologie quotidienne élevée (40 mg pour la simvastatine et la pravastatine, 20 mg pour l'atorvastatine); 2.Si possible grand conditionnement; 3.Répartition selon les chiffres de vente actuels: simvastatine 26%, pravastatine 17%, atorvastatine 55% ;
- **Calcul du coût par patient et par an** :
 - Coût simvastatine 40 mg/jour 1,7861 euro/jour x 365 -> 651,9265 / an
 - Coût pravastatine 40 mg/jour 1,581 x 365 -> 577,065 / an
 - Coût atorvastatine 20 mg/jour 1,2645 x 365 -> 461,5425 / an
- Répartition actuelle: simvastatine 26%–pravastatine 17%–atorvastatine 55 %;
- Coût moyen par personne traitée : -> 521,45 / an
- **Coût total** : coût moyen par personne traitée X nombre de personnes traitées (estimation) :
 - ⇒ 521,45 / an x 287.112 (\geq 15%-5j) = **150,76** millions d'euro
 - ⇒ 521,45 / an x 482.064 (\geq 10%-5j) = ou **252,42** millions d'euro

Coût en 2001, sur base d'un remboursement si le CT est > 250 mg/dl(6,45 mmol/l) : **155 millions d'euro.**