

Bureau de dépôt :
8400 Oostende Mail
P209156

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 42 – Numéro 4 – Avril 2015

REUNION DE CONSENSUS

22 mai 2014

L'usage rationnel des hypolipidémiants

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

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 (RIZIV)

Experts : G. DE BACKER, F. HELLER

Représentants 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

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE RATIONNEL DES
HYPOLIPIDÉMIANTS**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, 22 mai 2014

I. PRÉFACE

Le jeudi 22 mai 2014, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur l'usage rationnel des hypolipémiants.

Il appartient au Comité d'évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la 31^e.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

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 hypolipidémiantes dans la prévention des affections cardiovasculaires
- Les effets indésirables des médicaments hypolipidémiantes 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 hypolipidémiantes
- La surveillance d'un traitement hypolipidémiant, 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.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (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)

II. 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)

III. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AIT	Accident ischémique transitoire
ApoA1	Apolipoprotéine A1
ApoB	Apolipoprotéine B
AVC	Accident cérébrovasculaire
CBIP	Centre belge d'information pharmaceutique
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
CT	Cholestérol total
DFG	Débit de filtration glomérulaire (Glomerular filtration rate - GFR)
dL	Décilitre
ECR	Essais Contrôlés Randomisés (=RCT)
HDL	High density lipoproteins (lipoprotéines de densité haute)
hs-CRP	Protéine C-réactive hautement sensible (high sensitive C-reactive protein)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
LDL	Low density lipoproteins (lipoprotéines de basse densité)
Lp(a)	Lipoprotéine(a)
mg	Milligramme
mL	Millilitre
n	Nombre de patients
NNH	Number Needed to Harm (Nombre Nécessaire pour Nuire)
NNT	Number Needed to Treat (=Nombre de Sujets à Traiter)
NST	Nombre de Sujets à Traiter (Number Needed to Treat)
RAR	Réduction Absolue de Risque
RCT	Randomized Controlled Trial (Essais Contrôlés Randomisés)
TG	Triglycérides
vns	Valeur normale supérieure

IV. 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.

V. APERÇU DES SPÉCIALITÉS

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

VI. DÉFINITIONS

1. NST (NOMBRE DE SUJETS À TRAITER - NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT))

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

2. 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 récives ou les complications.

Exemple : un hypocholestérolémiant après un infarctus du myocarde clinique.

VII. CONCLUSIONS

Pour les données de l'étude de la littérature et les données apportées par les experts, ainsi que pour les références, le jury renvoie le lecteur au texte long du rapport du jury (voir site web de l'INAMI).

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 ?

Au niveau de la population, les concentrations de cholestérol total (CT) et de cholestérol LDL 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 triglycérides (TG). Beaucoup de laboratoires utilisent la formule de Friedewald pour calculer le LDL-C ($LDL-C = CT - HDLc - TG/5$) 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 (≥ 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. 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 suivante).

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.

Tableau de risque SCORE adapté à la Belgique (Femmes)

Tables d'évaluation du risque cardiovasculaire fatal à 10 ans.

Femmes

Pression artérielle systolique (mmHg)	Non fumeuses				Fumeuses				Age
	<175	≥175	≥225	≥275	<175	≥175	≥225	≥275	
≥170	8	10	13	16	16	20	24	30	68 ans ↑
≥150	6	7	9	11	12	14	18	22	
≥130	4	5	6	8	8	10	13	15	
<130	3	3	4	5	6	7	9	11	
≥170	5	6	8	9	10	12	15	18	67 ans ↑ 63 ans
≥150	3	4	5	7	7	8	10	13	
≥130	2	3	4	5	5	6	7	9	
<130	2	2	3	3	3	4	5	6	
≥170	3	4	4	6	6	7	9	11	62 ans ↑ 58 ans
≥150	2	2	3	4	4	5	6	8	
≥130	1	2	2	3	3	3	4	5	
<130	1	1	1	2	2	2	3	4	
≥170	2	2	3	3	3	4	5	7	57 ans ↑ 53 ans
≥150	1	1	2	2	2	3	4	5	
≥130	1	1	1	2	2	2	3	3	
<130	1	1	1	1	1	1	2	2	
≥170	1	1	2	2	2	2	3	4	52 ans ↑ 45 ans
≥150	1	1	1	1	1	2	2	3	
≥130	0	1	1	1	1	1	2	2	
<130	0	0	1	1	1	1	1	1	
≥170	0	0	1	1	1	1	1	1	45 ans ↓
≥150	0	0	0	0	1	1	1	1	
≥130	0	0	0	0	0	0	1	1	
<130	0	0	0	0	0	0	0	0	

SCORE BELGIQUE

Risque cardio-vasculaire mortel dans les 10 années à venir

■ > 10%
 ■ 5-9%
 ■ 2-4%
 ■ < 2%

Tableau de risque SCORE adapté à la Belgique (Hommes)

Tables d'évaluation du risque cardiovasculaire fatal à 10 ans.

Hommes

Pression artérielle systolique (mmHg)	Non fumeurs				Fumeurs				Age
	>=170	>=150	>=130	<130	>=170	>=150	>=130	<130	
	15	18	22	27	28	34	41	48	68 ans
	10	13	16	20	20	25	30	36	↑
	7	9	11	14	15	18	22	27	67 ans
	5	6	8	10	10	13	16	19	↑
	10	12	15	18	19	23	28	34	63 ans
	7	8	11	13	13	17	20	25	↑
	5	6	7	9	9	12	15	18	62 ans
	3	4	5	6	7	8	10	13	↑
	6	8	10	12	12	15	19	23	58 ans
	4	5	7	8	9	11	13	17	↑
	3	4	5	6	6	8	9	12	62 ans
	2	3	3	4	4	5	7	8	↑
	4	5	6	8	8	10	12	15	57 ans
	3	3	4	5	6	7	9	11	↑
	2	2	3	4	4	5	6	8	53 ans
	1	2	2	3	3	3	4	5	↑
	2	3	4	5	5	6	8	10	52 ans
	2	2	3	3	3	4	5	7	↑
	1	1	2	2	2	3	4	5	45 ans
	1	1	1	2	2	2	2	3	↑
	1	1	1	2	2	2	3	4	45 ans
	1	1	1	1	1	2	2	2	↓
	0	1	1	1	1	1	1	2	45 ans
	0	0	0	1	1	1	1	1	↓

<175 ≥175 ≥225 ≥275 <175 ≥175 ≥225 ≥275

Cholestérol total (mg/dl)

SCORE BELGIQUE

Risque cardio-vasculaire mortel dans les 10 années à venir

■ > 10%
 ■ 5-9%
 ■ 2-4%
 ■ < 2%

1.2.2. 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. 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 (≥ 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.

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 ?

En prévention après événement cardiovasculaire (prévention tertiaire), 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 sans objet) 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 ?

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 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 ?

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...) ?

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 ?

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...) ?

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 recoupe 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 (Number Needed to Harm - Nombre Nécessaire pour Nuire) 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: sans objet)

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 ?

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 inexplicquée de l'alanine aminotransférase (ALT) > 3 fois vns (valeur normale supérieure), 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 inexplicquées, hausse antérieure de créatine kinase, 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 créatine kinase

- 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 ? Comment les prendre en charge ?

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 de la créatine kinase > 10 fois vns (valeur normale supérieure) 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 hypolipidémiants en prévention cardiovasculaire et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type d'hypolipidémiant, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, polypharmacie,...) ?

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 : sans objet)

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

4.1. Sujets âgés

4.1.1. Âge 65-80

4.1.1.1. 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).

4.1.1.2. 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 créatine kinase), 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).

4.1.2. Âge > 80 ans

4.1.2.1. 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).

4.1.2.2. 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

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

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

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)

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. 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.

5.2. 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.

5.3. Un arrêt (temporaire ou définitif) d'un traitement par hypolipémiant est-il rationnel dans certaines circonstances ?

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).

VIII. 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 inexplicable 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 inexplicables, 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/1,73m²) 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.

ADDENDUM

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
 - Infarctus du myocarde (fatal ou non)
 - NST par année-patient 434

Jupiter 2008

- n=17.802 – LDL-C < 130, hs-CRP \geq 2,0 mg/dL – > 50 ans – durée 1,9 an – 20 mg de rosuvastatine versus placebo
- résultat
 - Infarctus du myocarde, AVC, revascularisation artérielle, hospitalisation pour angor instable, décès pour causes cardiovasculaires (critère principal)
 - NST pour 2 ans : 95
 - Tous les infarctus du myocarde
 - NST par année-patient 500
 - Infarctus du myocarde, 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
 - Infarctus du myocarde 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
 - Statistiquement non significatif

- décès par maladie cardiaque coronaire ou infarctus du myocarde non-mortel
 - NST pour une moyenne de 3,2 ans : 48
- AVC mortel ou non-mortel
 - Statistiquement non significatif
- Décès vasculaire
 - Statistiquement non significatif
- Décès toutes causes confondues
 - Statistiquement non significatif

4S1994

- n=4.444 – 20 mg de simvastatine versus placebo – durée 5,4 ans – âge 35-70 ans
- résultat
 - événements coronaires majeurs : infarctus du myocarde probable ou déterminé et non mortel, décès coronaire, infarctus du myocarde 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 infarctus du myocarde non mortel
 - NST pour une moyenne de 6,1 ans : 28
 - Tous les infarctus du myocarde
 - 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

