

Réunion de consensus

28 mai 2002

Rapport du jury Texte complet (version longue)

L'usage adéquat des médicaments hypolipidémiants

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

Réunion de consensus

28 mai 2002

L'usage adéquat des médicaments hypolipidémiants

Rapport du jury Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments

La recherche systématique de données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par le "Centrum Huisartsengeneeskunde UIA"), les textes des experts et des éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (fax 02/739.77.11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut aussi être consulté sur le site de l'INAMI (www.inami.fgov.de : "Dispensateurs de soins - Médecins - Données Pharmanet - Réunions de consensus").

Composition du jury

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

Introduction

1. Importance de la réunion de consensus

Le thème de la conférence de consensus sur "L'usage adéquat des médicaments hypolipémiants" présente un **intérêt particulier** pour les raisons suivantes:

- La morbidité et la mortalité ischémiques coronariennes constituent un important **problème de santé publique**.

- Les cardiopathies coronariennes sont la principale cause de mortalité chez les hommes en Belgique.

- Les cardiopathies ischémiques se situent à la deuxième place, après les maladies cérébro-vasculaires, chez les femmes en Flandre et à Bruxelles.

- Les cardiopathies coronariennes se situent à la troisième place, après les insuffisances cardiaques et les maladies cérébro-vasculaires, chez les femmes en Wallonie (1, 2).

- De même, la prévalence des hyperlipidémies dans la population est grande.

- Depuis plusieurs années, le **taux sérique de cholestérol total** est considéré comme un **facteur de risque** important pour les cardiopathies coronariennes ischémiques (3, 4, 5). Les médecins et les patients sont persuadés qu'il existe une relation univoque et linéaire entre l'élévation des lipides sériques et les accidents cardio-vasculaires. L'hyperlipidémie (l'hypercholestérolémie, en particulier), se voit ainsi isolée au sein du profil à risque du patient.

- Cette constatation, étayée sur les plans biologique et épidémiologique, du rôle du cholestérol dans le processus d'athérosclérose débouche de façon évidente sur un **modèle thérapeutique**. Ce modèle repose en deuxième instance sur le raisonnement physiopathologique qu'une diminution du taux sérique du cholestérol devrait induire une diminution du risque d'accidents coronariens.

- Une série d'**interventions médicamenteuses** s'accompagnent d'une réduction du taux de cholestérol. Ceci ne veut pas pour autant dire qu'automatiquement le nombre d'accidents coronariens va diminuer de manière significative sur le plan clinique.

- La **diminution du taux de cholestérol** n'est qu'un **objectif intermédiaire**. La **réduction** absolue du nombre d'**accidents coronariens et/ou vasculaires** (cérébro-vasculaires et périphériques) qui est responsable de l'augmentation absolue de la survie est l'**objectif-cible final**.

- Malgré l'efficacité généralement reconnue de la réduction du cholestérol, de nombreuses controverses existent dans ce domaine. Des ECR et des méta-analyses donnent des résultats contradictoires (3). Alors que les résultats des recherches montrent de manière évidente une **différence de bénéfices** entre **les préventions primaire et secondaire**, cette distinction est souvent méconnue du médecin et de la population qui considèrent le cholestérol comme le facteur de risque le plus important.

- Le jury souhaite également attirer l'attention sur le fait que **le concept** de prévention primaire et secondaire n'est pas toujours compris de la même manière.

- Le groupe de bibliographie propose les définitions suivantes:
 - “Dans le domaine des affections cardio-vasculaires, la ‘prévention primaire’ signifie: l’accompagnement thérapeutique de personnes ayant un risque élevé de cardiopathie coronarienne (CC). Ce sont des personnes qui probablement souffrent d’artériosclérose.
 - Le terme de ‘prévention secondaire’ s’applique aux personnes qui souffrent de cardiopathie coronarienne (1).
 - Dans ce contexte, il serait plus clair de parler de prévention primaire, secondaire et tertiaire. Il a été clairement démontré qu’une athérogénèse s’installait même pour des taux de cholestérol optimaux (2). En effet, il n’est pas évident de déterminer quelle ‘maladie’ l’on souhaite prévenir avec la prévention primaire: la cardiopathie coronarienne ou l’artériosclérose qui provoque la CC. La prévention primaire pourrait signifier la prévention de l’artériosclérose, la prévention secondaire étant la prévention de CC chez des personnes qui présentent un risque majeur et la prévention tertiaire étant la prévention de complications chez des personnes souffrant de CC.
 - Dans la littérature concernant la maladie coronarienne, la prévention de l’artériosclérose est appelée prévention primaire ou stratégie de prévention dans la population (3) et la prévention des complications chez une personne ayant la maladie la prévention secondaire. “
- Le jury décide de s’en tenir aux définitions suivantes:
 - La **prévention primaire** est la prévention de l’artériosclérose et des cardiopathies coronariennes chez des individus n’ayant pas d’antécédent cardio-vasculaire.
 - La **prévention secondaire** est la prévention (de la récurrence) d’une cardiopathie coronarienne chez des individus souffrant déjà d’une maladie cardio-vasculaire. Le jury choisit de décrire en détail cette notion et comprend par maladies cardio-vasculaires (ou assimilées) :
 - la maladie coronaire symptomatique (angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique),
 - l’accident vasculaire cérébral (AVC) et l’accident ischémique transitoire (AIT)
 - la maladie vasculaire périphérique (MVP) (c’est à dire claudication intermittente documentée et/ou sténose démontrée)
 - l’hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche
 - le diabète avec néphropathie à partir du stade de micro-albuminurie
 - l’insuffisance rénale chronique.

Pour ces pathologies il est admis que le risque d’événements cardio-vasculaire est supérieur à 20 % à 5 ans ou 40% à 10 ans ¹. Cette vision est en grande partie confirmée par la "Heart Protection Study" récemment publiée.
- La pertinence clinique de la prescription de statines dans la prévention secondaire semble suffisamment étayée pour conclure qu’elle est une intervention basée sur des preuves.
- Des difficultés de prise de décisions apparaissent pour la prévention primaire de cardiopathie coronarienne. Il apparaît clairement qu’il y a moins de preuves de l’efficacité des médicaments actuels.
 - De nombreux **guides de bonne pratique et textes de consensus** sont parus sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des cardiopathies coronariennes. Les différences de contenu et de qualité sont étonnantes.

¹ Le jury fait remarquer que l’on prend en compte le risque à 5 ans et à 10 ans. Le "Joint British societies coronary risk prediction charts" précité utilise le risque de 10 ans. Afin d’éviter toute confusion, le jury estime qu’un "risque à 5 ans" est doublé après 10 ans et il convient de toujours prendre en compte le risque à 10 ans.

- En raison de ces différences, le **risque de sous- et surtraitement** de ce groupe de patients est élevé.
- Il semble difficile pour les médecins d'apprécier correctement le risque cardio-vasculaire. Pour les aider, il existe **différentes tables de calcul de risque** qui intègrent les principaux facteurs de risque en leur attribuant une pondération différente.
 - Elles utilisent plusieurs points de repères qui déterminent le seuil permettant de débiter un traitement. (10, 11, 12)
 - Elles évaluent le risque à 5 ou 10 ans, (voir la note en bas de page 2)
 - Elles associent le risque à des modalités de remboursement. (13)

- Dans ce domaine de la médecine, la tendance à utiliser des médicaments augmente fortement.

- Le **budget des médicaments hypolipidémiant**s a triplé en Belgique de 1996 à 1999 pour dépasser les 105 millions d'EURO (14). En 2001, l'INAMI a remboursé **155.777.012 EURO** pour les deux principales classes de ces médicaments.
- Dans une perspective d'économie de la santé, l'on peut s'interroger sur la part que peuvent recevoir les médicaments hypolipidémiant dans le cadre de la prévention des cardiopathies coronariennes dans le budget de la santé et quel bénéfice peut être alors attendu dans le domaine de la santé.
- Une autre question importante est : à partir de quel risque de cardiopathie coronarienne, le coût d'une année de vie gagnée est-il socialement justifié ? (15,16)

**INAMI, Conférence de consensus "L'usage adéquat des médicaments hypolipémiants",
Recherche systématique dans la littérature, p. 5-8**

Références

1. de Henauw S, De Bacquer D, de Smet P, Kornitzer M, De Backer G. Trends in coronary heart disease in two Belgian areas: results from the MONICA Ghent-Charleroi Study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1999;53:89-98
2. Capet F, Van Oyen H. Ischemische Hartaandoeningen. Huidige toestand en Aanbreng voor een Gezondheidsbeleid. IPH/EPI Reports. Brussel 2001-014
3. Katerndahl D, Lawier W. Variability in meta-analytic results concerning the value of cholesterol reduction in coronary heart disease: a meta-meta-analysis. *Am J Epid* 1999;149:429-41
4. Kornitzer M, Dramaix M, Beriot I, Lannoy M, Gheysens H, Kittel F. Twenty-five-year mortality follow-up in the Belgian bank study. *Cardiology* 1993;82:153-71
5. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1995;332:512-21
6. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and to teach EBM. Churchill Livingstone, New York 1997
7. Van Diest E, Stoffelen E, Wydooghe L, Van Duppen D, Seuntjens L, Van der Struyft P. Grote discrepanties tussen Europese, Nederlandse en Belgische criteria voor primaire cardiovasculaire preventie met statines in de huisartspraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:361-66
8. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000;320:650-61
9. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Should treatment recommendations for lipid lowering drugs be based on absolute coronary risk or risk reduction? *BMJ* 2000;320:677-79
10. Simoons ML, Casparie AF. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie; derde consensus 'Cholesterol'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2092-101
11. Thomas S, Weijden T van der, Drenth BB van, Haverkort AFM, Laan JD van der. NHG-Standaard Cholesterol (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:406-17
12. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorola K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270
13. Criteria van het Rijksinstituut voor Ziekte – en Invaliditeitsverzekering (RIZIV). Par 79-2. *Belgisch Staatsblad* 1 oktober 1999:532-3
14. Dienst Geneeskundige Verzorging. Farmanetgegevens. Brussel: RIZIV: 2000
15. Themanummer Cholesterol. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;9:379-402
16. Themanummer Cholesterol. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;2:85-107

2. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence est celle qui est recommandée par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé ²).

1. **Le promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le « comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments ». Cet organisme précise le choix du sujet et détermine les objectifs.
2. **Le comité organisateur** est créé par l'INAMI à l'initiative du comité d'évaluation qui a déterminé les sujets abordés, choisi les membres du groupe bibliographique, les experts et les membres du jury.
3. **Le groupe bibliographique** a réalisé une revue de la littérature sur base de publications qui ont prouvé leur valeur scientifique. Les données ainsi récoltées ont été évaluées avec des critères stricts issus de la médecine basée sur les niveaux de preuves (EBM : Evidence Based Medicine).
4. **Les experts** ont préparé sur le sujet qui leur a été confié un exposé présenté à la conférence du 28 mai 2002 et ont rédigé un texte de synthèse.
5. **Le jury** a participé à la conférence et s'est réuni à la suite de celle-ci afin de rédiger les conclusions présentes dans le rapport qui suit. Ces discussions se sont déroulées dans une ambiance constructive et ont permis d'aboutir à un point de vue commun. L'objectif est de faire la synthèse des données scientifiques présentées publiquement par le groupe de bibliographie et les experts en réponse aux questions prédéfinies.

Les conditions de mise en place de la conférence de consensus ont été définies et sont les suivantes: (2)

1. Il doit s'agir d'élaborer des recommandations à propos d'une intervention de santé ou d'une approche thérapeutique.
2. Le thème doit correspondre à une préoccupation de santé publique.
3. Le thème de la conférence doit donner lieu à suffisamment de publications scientifiques afin d'étayer suffisamment la décision du jury.
4. Il doit exister des controverses sur l'interprétation des données existantes ou un décalage entre les pratiques et les connaissances.
5. Le moment doit être opportun.

Toutes ces conditions sont particulièrement adaptées au sujet choisi puisque la prescription des médicaments hypolipémiants constitue un problème économique important, mais aussi et surtout parce que la prévalence des maladies cardio-vasculaires représente un problème de santé publique pour laquelle le traitement et, tout particulièrement, la prévention sont d'une importance primordiale. De plus, les modalités de remboursement en Belgique ne sont plus adaptées aux connaissances scientifiques actuelles.

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

3. Niveaux de preuve attribués aux conclusions

Le jury adopte le point de vue du groupe bibliographique:

- Lors de l'attribution des niveaux de preuve, l'on ne tient compte que des études de qualité suffisante et dont les résultats sont analysés statistiquement.
 - Lorsque seules des études de qualité insuffisantes sont disponibles, il en est fait mention dans les conclusions sans qu'un niveau de preuve ne soit attribué. Lorsqu'une différence est mentionnée dans la conclusion, cela fait référence à une différence statistiquement significative.
 - Ces niveaux sont basés sur une classification existante. Ils ont été adaptés lors d'une analyse de littérature faite précédemment par le Projekt Farmaka. Comme cette analyse de littérature a débuté par des méta-analyses, ces méta-analyses font partie de la détermination des niveaux de preuves. Ils se définissent comme suit:
 - 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 d'ECR de qualité suffisante
- Pas de jugement possible:
- lorsque la question concernée a été traitée dans une ECR en double aveugle de qualité suffisante, mais sans mention d'un traitement statistique de résultats
 - lorsque la question concernée n'a été traitée que par des ECR de qualité insuffisante
 - si aucune ECR en double aveugle concernant la question n'a été trouvée.

INAMI, Conférence de consensus "L'usage adéquat des médicaments hypolipémiants", Recherche systématique dans la littérature, p. 12

Pour l'attribution de niveau de preuve, le jury réfère à l'étude bibliographique et aux réponses faites par la groupe bibliographique aux questions posées.

Dans ce texte de consensus sur «L'usage adéquat des médicaments hypolipémiants» le jury donne le maximum d'indications sur 'le niveau de preuve' attribué aux différents traitements possibles.

Questions au jury

1. Aperçu des questions

Au jury il a été demandé, après lecture de la bibliographie et audition des experts de répondre aux questions suivantes:

Question 1:

Comment peut-on évaluer le risque cardio-vasculaire individuel ?

- **Quelle est la place des lipoprotéines dans ces facteurs de risque ?**
- **L'importance des formes génétiques d'hyperlipidémie ?**

Question 2:

Comment poser le diagnostic de dyslipidémie ?

- **Quels lipides mesurer et dans quelles circonstances ?**
 - Variabilité biologique ?
 - Facteurs génétiques ?
 - Facteurs influençant les mesures ?
- **Comment interpréter les valeurs mesurées ?**

Question 3:

Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?

- **Mesures hygiéno-diététiques ?**
- **Médication ?**
 - Différentes classes/produits disponibles ?
 - Mode d'action ?
 - Effets secondaires ?
 - Interactions ?
 - Possibilités ou non d'associations ?

Question 4:

Quelle est la taille des populations à risque en Belgique ?

- Evolution des maladies cardiovasculaires pendant les dernières années ?
- Différences Nord-Sud ?
- **Cette population à risque, peut-elle être subdivisée d'après le degré de risque de morbidité et de mortalité ?**
 - Sexe ? Age ? Autres affections ? Statut social ?
 - Prévention primaire ou secondaire ?
- **En Belgique, quels sont les groupes de la population, qui sont susceptibles de recevoir un traitement par médicaments hypolipémiants ?**

Question 5:

Quel médicament pour qui ? Que nous apprennent les études cliniques ?

- **Quels paramètres devraient-elles évaluer ?**
 - Pour la prévention du risque coronaire, cérébrovasculaire et artériel périphérique ?
 - Quels sont les 'end-points' importants ? Infarctus du myocarde fatal et non-fatal ? Interventions de revascularisation ? Hospitalisations ? Mortalité totale ? NNT ?
- **Quels sont les résultats des études ?**
 - Différences au sein de la population ? Hommes, femmes, personnes âgées, diabétiques ?
 - Différences entre les médications utilisées ?
 - Différences entre la prévention primaire et secondaire ?
 - Existe-t-il des facteurs prédictifs ? LDL ? HDL ?
 - Existe-t-il des valeurs-cible à atteindre ? Lesquelles ? LDL ?
 - Y a-t-il une relation directe entre la baisse du taux de LDL et la diminution des accidents cardio-vasculaires ?
- **Dans quelle population et dans quelles circonstances les différentes substances hypolipémiantes ont-elles prouvé un effet ? Quels sont leurs avantages et désavantages ? Peut-on faire un choix à l'intérieur de chaque groupe ? Fibrates ? Acide nicotinique ? Statines ? Résines ? Associations ?**
- **Le cholestérol est-il un bon « surrogate marker » pour la morbidité et la mortalité (cardiovasculaires) ?**

Question 6:

- **Quels pourraient être les critères futurs de remboursement ?**
- **Avec quelles conséquences pharmaco-économiques ?**

2. Réponses aux questions posées

Après avoir pris connaissance de l'examen systématique de la littérature, après avoir entendu les exposés des experts et avoir assisté aux débats entre les experts entre eux et avec le public au cours de la conférence de consensus publique qui s'est tenue le 28 mai 2002 et après délibération le 29 mai 2002, le jury est arrivé à l'unanimité, aux conclusions et réponses suivantes aux différentes questions posées :

QUESTION 1 - Comment peut-on évaluer le risque cardio-vasculaire individuel ? (1ère partie)

Quelle est la place des lipoprotéines dans les facteurs de risques ?

- Les maladies cardio-vasculaires comprennent en tant que groupe, une série **d'entités cliniques** qui ont toutes des causes physiopathologiques plus ou moins comparables. Elles sont divisées selon leur localisation anatomique:
 - Maladies cardiaques **coronaires**
 - Affections **cérébrovasculaires** athéromatobotiques
 - Affections vasculaires **périphériques**
 - La pathologie coronaire constitue **quantitativement**, le principal sous-groupe pour la catégorie d'âge de moins de 75 ans. En Belgique, peu de données sont disponibles au sujet des affections cérébrovasculaires et périphériques. En Belgique, les données concernant la **prévalence** de facteurs coronaires de risque ne sont pas systématiquement enregistrées pour l'ensemble de la population. La seule étude effectuée jusqu'à ce jour est la BIRNH (Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health). Elle date de la première moitié des années '80 !

- Quelques **tentatives de conclusion** peuvent être tirées des données fragmentaires :
 - Globalement, la population belge présente une **prévalence très élevée** des **facteurs de risque** classiques comme le tabagisme, l'hypertension et l'hypercholestérolémie. Le profil de l'alimentation est aussi plutôt défavorable.
 - Sur la base de ces facteurs de risque, le profil de risque coronaire global est **plus élevé en Wallonie qu'en Flandre**. L'absorption de graisses saturées particulièrement et le cholestérol sérique sont plus élevés dans le sud de la Belgique.
 - Dans les couches **socio-économiques inférieures** de la population, la prévalence des facteurs de risque coronaires est également plus élevée.
 - L'**obésité** augmente fortement ces dernières années (De Henauw ; 7).
 - Les hommes d'âge moyen **fument** moins mais il y a une recrudescence du tabagisme chez les jeunes et les femmes.

- Un processus long et probablement initialement réversible de **détérioration de la paroi artérielle** est à la base des maladies cardio-vasculaires, et provoque la formation des "plaques athéromateuses". Dans le monde occidental, ce processus débute chez beaucoup de patients, à un très jeune âge.

- Ces plaques peuvent devenir "instables" et réduisent ainsi l'irrigation des tissus sous un seuil critique et entraînent une **pathologie manifeste** clinique.
- Dans ce processus des facteurs **génétiques et environnementaux** jouent un rôle aggravant ou protecteur.
- Les facteurs de risque **modifiables** les mieux documentés, sont pour l'heure :
 - Le tabac
 - L'hypertension artérielle
 - La dyslipidémie
 - Certains aliments
 - L'obésité
 - L'inactivité physique
 - Le diabète
 - Des facteurs psychosociaux.
- Les facteurs **non modifiables** les mieux connus et prouvés scientifiquement, sont :
 - Le sexe masculin
 - L'âge
 - Un lien de parenté du premier degré avec des patients souffrant de lésions coronaires prématurées.
- Concernant l'**évaluation** d'un **risque** individuel d'affections cardio-vasculaires, deux conclusions importantes peuvent être retenues :
 1. Séparer pour chaque facteur de risque les individus en catégories (normal vs déviant/anormal) constitue une extrême simplification d'une **réalité** beaucoup plus **complexe**.
 2. L'évaluation du risque de cardiopathie coronarienne doit toujours se faire sur la base d'une analyse (historique) détaillée du profil de risque complet (connu) de l'individu.
- La **décision** de ne pas traiter ou de **traiter**, d'adapter le mode de vie et d'ajouter un médicament ou non, doit toujours se baser sur une évaluation du risque individuel absolu calculé à partir de la constellation des facteurs de risque connus.
- Lors de l'évaluation, il y a lieu de tenir compte de chacun des facteurs de risque et de l'interaction potentielle entre les facteurs de risque présents.
- Il semble qu'il soit difficile pour les médecins d'évaluer exactement le risque cardio-vasculaire. Afin de faciliter un tant soit peu cette évaluation, des tables de risque ont été développées à l'intention des cliniciens. Ces tables de risque donnent une idée visuelle du risque absolu et peuvent être facilement utilisées dans la pratique quotidienne ; on conseille l'utilisation des tableaux de risque qui intègrent les principaux facteurs de risque.
- Il existe toutefois différents instruments d'évaluation des risques qui reprennent différents facteurs de risque et qui accordent en outre un poids différent à ces facteurs. Ils utilisent différentes valeurs limites déterminant un seuil pour entamer un traitement. Ils évaluent un risque à 5 ou à 10 ans.
- Des ECR ont démontré que chez des personnes ayant un risque cardio-vasculaire élevé, la diminution du taux de cholestérol sérique réduit le nombre d'infarctus du myocarde aigus non fatals (AMI). Le gain est lié au risque de base individuel pour les accidents cardio-vasculaires et à la réduction du cholestérol plutôt qu'à la valeur absolue du cholestérol sérique initial (1).

- Il ressort de revues systématiques que la diminution du cholestérol par les statines a un effet favorable sur la morbidité et la mortalité coronaires. Il n'existe toutefois pas de preuves d'effet favorable sur la mortalité totale en prévention primaire (4-8).
- Dans la pratique clinique, on utilise le **risque coronarien individuel**. Le calcul repose sur les chiffres d'incidence et de mortalité d'enquêtes prospectives comme l'étude de Framingham (9). Il existe différentes méthodes de calcul et de tableaux qui permettent de calculer le risque cardio-vasculaire, il s'agit alors du risque coronarien et, en plus, cérébro-vasculaire (1). Les tableaux qui sont basés sur l'étude de Framingham, ne tiennent pas compte des taux de HDL pour les rendre utilisables dans les régions où le HDL ne peut être déterminé en routine (1).
- Dans le **passé**, l'attention a surtout été attirée sur les facteurs de risque cardio-vasculaire individuels et surtout sur le taux de cholestérol sérique élevé. Les directives existantes, axées sur l'approche de ces facteurs de risque, sont basées sur des études de cohorte qui démontrent que des personnes à profil de risque élevé présentent aussi un risque accru de cardiopathie coronarienne. Elles se basent en outre sur les ECR qui démontrent un gain relatif de morbidité et mortalité coronariennes lors de la réduction de risque (10).
- **L'essence de la prévention primaire** est la réduction de l'ampleur et du nombre de facteurs de risque de cardiopathie coronarienne. L'évaluation du risque peut être effectuée en additionnant les facteurs (par exemple anamnèse familiale de cardiopathie prématurée + tabagisme + hypertension). La simple addition n'est pas une méthode quantitative et ne tient pas compte de l'intensité, ni de la variabilité d'un facteur (11).
- Durant les 10 dernières années, un important glissement s'est produit dans ce domaine, à savoir que l'on s'est moins basé sur le risque relatif (RR) que sur le risque absolu (RA), l'incidence. Le RR est destiné aux chercheurs et le RA s'adresse aux décideurs et aux cliniciens. Le risque relatif est défini comme étant le risque absolu d'une personne en comparaison avec le risque absolu le plus bas dans le même groupe d'âge. Le risque relatif sous-estime toutefois l'amélioration de la santé obtenu en améliorant les facteurs de risque (1).
- L'évaluation du risque absolu ou global de cardiopathie coronarienne est une méthode quantitative, récente, complexe et jusqu'à présent insuffisamment étayée (1).
- Le **taux de cholestérol sérique** total est un important facteur de risque dans le développement d'une cardiopathie coronarienne. Le taux de cholestérol est souvent utilisé pour évaluer le risque individuel d'une personne.
- Les **autres facteurs de risque indépendants** (tabagisme, diabète, hypertension,...) sont probablement "tout aussi importants". La mortalité coronaire et cardio-vasculaire totale augmente en fonction de l'association de différents facteurs. La diminution du cholestérol doit être envisagée dans un contexte plus large d'autres interventions médicamenteuses et non médicamenteuses (7).
- Le **taux de cholestérol seul constitue toutefois un mauvais facteur prédictif** un mauvais facteur discriminatoire, pour savoir si une personne évoluera vers une cardiopathie coronarienne ou non (21). Ceci peut illustrer ce fait par le calcul suivant : seulement 1 % des hommes entre 35 et 75 ans qui se situent dans les 20 % les plus élevés de cholestérolémie mourront d'un IMA endéans les 5 ans. Cette constatation était déjà évidente dans l'étude de Framingham (22).
- La relation entre le taux de cholestérol et la cardiopathie coronarienne n'est pas dichotomique, mais est de nature continue. La classification en catégories à risque (élevé, faible) est "opérationnelle" plutôt que le reflet d'un processus sous-jacent de cardiopathie coronarienne (21). Il n'y a d'ailleurs pas de **seuil à partir duquel le risque cardiaque coronarien commence à augmenter** (7).
- Des analyses multivariées anciennes mènent à la conclusion que les **triglycérides** (TG) ne constituent pas un facteur de risque indépendant d'une cardiopathie coronarienne (23). Des méta-analyses plus récentes suggèrent le contraire (24).

- Une enquête européenne (25) et une enquête similaire effectuée au RU (26) ont démontré que les patients souffrant d'une cardiopathie coronarienne présentent encore beaucoup de **facteurs de risque modifiables non traités**.
 - 19 % des personnes atteintes d'une cardiopathie coronarienne en Europe, fument,
 - 25 % présentent un IMC > 30,
 - 53 % souffrent d'hypertension insuffisamment traitée,
 - 44 % présentent un taux de cholestérol total > 5,5 mmol/l (= 213 mg/dl) et
 - 18 % souffrent d'un diabète mal équilibré.

Au RU

- 75 % des personnes atteints d'une cardiopathie coronarienne sont obèses et
- 75 % ont un taux de cholestérol trop élevé
- en outre 20 % des patients ayant eu un infarctus, ne prennent pas d'acide acétylsalicylique,
- et 30 % pas de bêtabloquant.
- Il ressort d'une enquête scientifique et d'une évaluation critique des résultats, qu'en prévention primaire, il n'y a pas suffisamment de preuves disponibles pour l'utilisation de seuils ou de valeurs limites dans la décision d'initiation d'un traitement.

Tableaux en vue de la détermination du risque (en prévention primaire)

Les auteurs de l'étude de la littérature affirment à ce sujet:

- "Les directives existantes sont adaptées (12) et basées sur le RA. L'utilisation du risque absolu offre la possibilité de rédiger des schémas de traitement standardisés, de réaliser des tableaux et de déterminer le gain, en d'autres termes, la réduction de risque coronarien si les facteurs de risque modifiables sont pris en charge. Cela constitue également une invitation pour le médecin traitant à prendre en compte un ensemble de facteurs de risque et à ne pas se limiter à un seul ou à quelques paramètres cliniques ou biologiques (1).
- Ces tableaux sont uniquement destinés à être utilisés dans la prévention primaire de cardiopathie coronarienne ; en effet, chez les personnes qui ont déjà eu un accident vasculaire coronaire, le RA est le plus élevé. Chez eux le risque absolu à 5 ans dépasse les 20 % (1).
- Ces nouvelles directives donnent la priorité de traitement aux personnes présentant un RA élevé de cardiopathie coronarienne, définie comme le risque de développement d'une cardiopathie coronarienne au cours d'une période clairement définie plutôt que de mettre l'accent sur un risque isolé.
- Les tableaux pour déterminer rapidement le RA de cardiopathie coronarienne sont joints à ces directives. Il existe différents tableaux :
 - le NHG standard
 - les tableaux de la Nouvelle-Zélande, (13)
 - les "joint British guidelines", (14)
 - les tableaux de Sheffield (15)
 - et les "joint European Society Charts" (16).
- Entre l'addition simple de facteurs et le calcul du RA, se situe une série d'algorithmes. Ceux-ci tiennent compte de la variabilité de l'intensité d'un facteur, de la progression du risque avec l'âge; des corrections peuvent être apportées en fonction de diverses interactions (11).

- Il est important de savoir que l'étude de Framingham n'a pas été conçue pour des personnes présentant déjà une pathologie coronaire parce que ces personnes ont été exclues de l'étude originale. Dans la **formule de Framingham** originale figurent : l'âge (par tranches de 10 ans), le sexe, la présence ou non de tabagisme, le taux de cholestérol sérique total, la pression systolique et la présence ou non de diabète.
- D'autres facteurs de risque sont utilisés dans d'autres formules comme le taux sérique de HDL (l'American Heart Association). Le rapport cholestérol total/HDL est aussi repris dans d'autres formules comme un risque majeur (1).
- En raison du besoin d'une certaine standardisation internationale, l'European Task Force n'a repris que le taux de cholestérol total. Les risques calculés sur cette base sont exclusivement valables pour un taux HDL > 39 mg/100 ml (ou 1 mmol/l) pour les hommes et > 43 mg/100 ml (ou 1,1 mmol/l) pour les femmes (1).
- Une série de facteurs de risque ne sont pas repris dans la plupart des formules comme par exemple l'anamnèse familiale de cardiopathie coronarienne, le surpoids, le manque d'exercice physique et le stress.
- Il n'est pas tout à fait évident que la formule de Framingham s'applique à tous les groupes de la population. Il est évident que cette formule surévalue probablement le risque de cardiopathie coronarienne chez des populations comme les Européens présentant un risque global inférieur (1).
- La plupart des auteurs des systèmes d'évaluation de risque admettent qu'un risque annuel de cardiopathie coronarienne de 3 % est le seuil au-dessus duquel l'administration d'un hypocholestérolémiant a un bon rapport coût/efficacité (7).
- Les facteurs de risque sont souvent les mêmes mais les différences consistent entre autres à savoir si un risque à 5 ans doit figurer dans 5 catégories différentes comme sur les tableaux de la Nouvelle-Zélande ou si le risque à 10 ans doit figurer dans 3 groupes de risque comme les "joint British charts".
- Les tableaux de Nouvelle-Zélande permettent de calculer le risque de cardiopathie coronarienne à 5 ans mais aussi le NNT à 5 ans.
- La plupart de ces tableaux utilisent les formules de prévision de risque de l'étude de Framingham (17).
- Des tableaux plus récents comme ceux de Sheffield insèrent aussi d'autres facteurs de risque comme un LDL élevé.
- L'application de différents tableaux conduit à une politique thérapeutique différente (18, 19). Ces tableaux ne sont en outre pas pratiques pour évaluer un risque entre 15 et 30 %, ce qui peut devenir important : si, comme certains le prévoient, le prix des statines diminue, un plus grand nombre de personnes pourra être soigné (20), et les seuils thérapeutiques abaissés (20) .
- L'utilisation de tableaux ou de programmes informatiques basés sur le RA est aussi critiquée. Le RA augmente avec l'âge. Cela ne signifie pas que la valeur d'une vie change avec l'âge ! Le RA est un risque de mort et non de vie. Un patient de 40 ans qui décède d'un IMA, "perd" 40 années de vie.
- Les jeunes pourraient être davantage traités et les seniors moins que ce qui est proposé dans les tableaux (20). Un patient de 40 ans présentant un risque de 30 % de mourir d'IMA dans les 10 années à venir, a 70 % de chance d'arriver à l'âge de 50 ans, 49 % de chance d'arriver à l'âge de 60 ans et 34,3 % d'arriver à l'âge de 70 ans si aucun traitement n'est entamé. Matière à réflexion.
- Une approche pragmatique pourrait consister en une évaluation initiale du risque en prenant en compte les facteurs de risque et en utilisant en deuxième lieu un algorithme afin d'affiner le risque. Cela permettrait aussi d'affiner les objectifs cliniques (11)."

Après une discussion approfondie, le jury arrive aux conclusions suivantes :

Dans aucun tableau de risque il n'est tenu compte de:

- l'anamnèse familiale
- du surpoids
- du manque d'exercice physique
- du stress (?)
- du groupe de population
- des triglycérides.

Pour différentes raisons, il a été opté pour le **Joint British Societies coronary risk prediction chart**. Les raisons sont les suivantes :

- en comparaison avec d'autres tableaux, ceux-ci tiennent compte du **plus grand nombre de facteurs de risque**, à savoir :
 - le sexe
 - diabète ou non
 - le tabagisme
 - l'âge
 - la pression artérielle systolique
 - le cholestérol total
 - le cholestérol HDL
- ces tableaux ne tiennent donc pas seulement compte du taux de cholestérol total mais, en raison du rapport du cholestérol total sur le cholestérol HDL, aussi du **cholestérol HDL**.
- En **prévention secondaire**³ et en cas d'**hypercholestérolémie familiale** les tableaux sont superflus. Ces patients présentent de toute manière un **risque** de 'cardiopathie coronarienne dans les **5 années**' **supérieur à 20 %** (ou > 40 % à 10 ans)(1).
- Pour conclure, il faut signaler que les tableaux servent à évaluer le risque cardio-vasculaire et qu'ils **ne sont pas conçus comme un arbre décisionnel visant à accompagner les patients présentant un risque coronaire** (voir réponse Question 5). Ils peuvent toutefois être utilisés comme aide pour attirer l'attention des patients sur l'importance de considérer les différents facteurs de risque.

³ **Prévention secondaire** = prévention de cardiopathies coronariennes (ou de récurrences) chez des individus souffrant de maladie cardio-vasculaire. Elle comprend ou assimile :

- les cardiopathies coronariennes symptomatiques (angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique),
- les accidents cérébrovasculaires (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT),
- les maladies vasculaires périphériques (MVP)(c'est à dire claudication intermittente documentée et/ou sténose prouvée)
- l'hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche,
- le diabète avec néphropathie dès le stade de micro-albuminurie
- insuffisance rénale chronique

pour lesquels il est démontré que le **risque d'affection cardio-vasculaire est supérieur à 40 % sur 10 ans**. Cette considération a été confirmée en grande partie par la Health Protection Study récemment publiée.

- Le jury souhaite en outre attirer l'attention sur l'existence de calculateurs de risque basés sur ces tableaux. Un tableau facile à utiliser se trouve sur le site néo-zélandais: [http : //www.nzgg.org.nz/](http://www.nzgg.org.nz/). Les tableaux du Joint British Societies coronary risk prédiction chart figurent dans l'[Addendum 2](#).

INAMI, Conférence de consensus "L'usage adéquat des médicaments hypolipémiants", Recherche systématique dans la littérature, p. 17-22

Références

1. Capet F, Van Oyen H. Ischemische Hartaandoeningen. Huidige toestand en Aanbreng voor een Gezondheidsbeleid. IPH/EPI Reports, Brussel 2001-014.
2. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-9
3. Castelli WP, Anderson K, Wilson PWF, Levy D. Lipids and coronary heart disease. The Framingham Study. *AEP* 1992;2:23-8
4. Primary prevention of ischaemic cardiac events. Clinical Evidence Issue BMJ Publishing Group, London 6, 2001
5. Katerndahl DA, Lawler WR. Variability in Meta-analytic Results Concerning the Value of Cholesterol Reduction in Coronary Heart Disease: A Meta-Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 1999;149:429-41
6. Froom J, Froom P, Benjamin M, Benjamin BJ. Measurement and management of Hyperlipidemia for the primary prevention of coronary heart disease. *JABFP* 1998;11:12-22
7. Ebrahim S, Davey Smith G, McGabe C et al. What role for statins? A review and economic model? *Health Technology Assessment* 1999;3:1-75
8. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6
9. Farquhar JW. Primordial prevention: the path from Victoria to Catalonia. *Prev Med* 1999;29:S3-S8
10. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000;320:659-61
11. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment panel III Report. USA 2001.
12. British Cardiac Society, British Hyperlipaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80 (suppl 2): S1-29
13. Dyslipidaemia Advisory group. 1996 National Heart Foundation Guidelines for the Assessment and Management of Dyslipidaemia. *NZ Med J* 1996;109:224-32
14. Working Group of the British Cardiac Society BH. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80 (Suppl 2): S1-S29
15. Haq IU, Ramsay LE, Pickin DM, Yeo WW, Jackson PR, Payne JN. Lipid-lowering for prevention of coronary heart disease: what policy now? *Clin Sci (Colch)* 1996;91:399-413
16. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121-161
17. Anderson KV, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8
18. Van Diest E, Stoffelen E, Wydooghe L, Van Duppen D, Seuntjens L, Van der Stuyft P. Grote verschillen tussen Europese, Nederlandse en Belgische criteria voor primaire cardiovasculaire preventie met statines in de huisartsenpraktijk. *Ned. Tijdschr Geneesk* 2001;145:361-6
19. Durrington PN. Joint British societies recommend their computer program for risk calculation. *BMJ* 2000;321:174
20. Albert D. Absolute cardiovascular risk is not most appropriate measure to use. *BMJ* 2000; 321:175

21. Sheldon TA, Song F, Davey Smith G, et al. Cholesterol screening and cholesterol lowering treatment. *Quality in Health Care* 1993;2:134-7
22. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Int Med* 1979;90:1985-91
23. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: The association between triglycerides and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980;302:1383-9
24. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B
25. Euroaspire Study Group. Euroaspire. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997;18:1569-82
26. Aspire Steering Group. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart* 1996;75:334-42

INAMI, Conférence de consensus "L'usage adéquat des médicaments hypolipidémiants", Textes des experts, Stefaan De Henauw, Guy De Backer, Hoe is het cardiovasculair risico in te schatten?

Références

1. De Backer G. Epidemiologie en preventie van coronaire hartziekten. Lezingen gehouden in het kader van de binnenlandse Francqui leerstoel aan de Faculteit Lichamelijke Opvoeding en Kinesitherapie, Vrije Universiteit Brussel. Academiejaar 2000-2001. Wettelijk depot: D/2001/4531/2. ISBN: 90-806261-1-2. Gent 2001.
2. Capet F, Van Oyen H. Ischemische hartaandoeningen: huidige toestand en aanbreng voor een gezondheidsbeleid. IPH/EPI Report N° 2001-014Wettelijk depot: D/2001/2505/26.
3. De Henauw S. Trends and regional differences in coronary heart disease incidence and risk factors in Belgium. Main findings from the WHO-MONICA Ghent-Charleroi study. March 2000. ISBN 90-804088-6-7
4. De Henauw S, de Smet P, Aelvoet W, Kornitzer M, De Backer G. Misclassification of coronary heart disease in mortality statistics. Evidence from the WHO-MONICA Ghent - Charleroi study in Belgium. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:513-19.
5. De Henauw S, De Backer G. Coronair lijden in België. *Tijdschr voor Geneesk*, 1995;51(23):1607-16.
6. Kornitzer M, Bara L. Differences between north and south in coronary risk factors, food habits and mortality in Belgium. *Acta Cardiol* 1989;44:145-55.
7. Stam-Moraga MC, Kolanowski J, Dramaix M, De Henauw S, De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Trends in the prevalence of obesity among Belgian men at work, 1977-1992. *Int J Obes*, 1998;22:988-992
8. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. on behalf of the Task Force. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
9. Annemans L, De Backer G, De Bacquer D et al. Preventie van coronaire aandoeningen in België: kostprijs van statines. *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2001;57:943-51.
10. De Backer G. Regional differences in dietary habits, coronary risk factors and mortality rates in Belgium Design and Methodology. *Acta Cardiol* 1984;39:285-92.
11. Chambless LE, Dobson AJ, Patterson CC et al. On the use of a logistic risk score in predicting risk of coronary heart disease. *Stat Med* 1990;9:385-96.

QUESTION 1 - Comment évaluer le risque cardio-vasculaire individuel d'un patient ? (partie 2)

Importance de la forme génétique de l'hyperlipidémie?

- Il y a lieu d'envisager une hyperlipidémie si la famille comprend beaucoup de cas de cardiopathies coronariennes et/ou de cardiopathies coronariennes à un très jeune âge et/ou si un membre de la famille présente un taux de cholestérol sérique extrêmement élevé (> 7,5 mmol/l ou 290 mg/dl)(2).
- Il y a différents types d'hyperlipoprotéïnémies familiales. Ils se divisent en différents groupes : la déficience en lipoprotéinelipase, l'hyperlipoprotéïnémie familiale de type 3, l'hypercholestérolémie familiale, l'hypertriglycéridémie familiale et l'hyperlipidémie lipoprotéinique multiple (1).
- l'hypercholestérolémie familiale et l'hypertriglycéridémie sont les troubles les plus fréquents dans ce groupe. Ce sont des maladies à transmission autosomique dominante (1). Ce qui signifie que le risque d'être atteint par la maladie est de 1 sur 2 pour les liens de parenté du premier degré (enfant, frère/sœur, parent), de 1 sur 4 pour les liens du second degré (oncle/tante, neveu/nièce, grands-parents, petits-enfants), de 1 sur 8 pour les liens du troisième degré, etc.
- la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale est mondialement estimée à 1/500. En Belgique, 20.000 personnes en seraient atteintes (Descamps 2).
- Le pronostic est mauvais, même sans autres facteurs de risque. Les maladies coronariennes apparaîtraient chez les hommes à partir de 30 ans, chez les femmes à partir de 40 ans. Le taux de mortalité est estimé à 50 % à 60 ans (Descamps 1, 3).
- Les statines, administrées en quantité suffisante, peuvent faire descendre le cholestérol LDL en dessous de 115 mg/dl ou 3 mmol/l. De ce fait, il a été possible - dans les pays anglo-saxons - de réduire de moitié la mortalité cardio-vasculaire (Descamps 3).
- Le diagnostic peut également être posé en présence de xanthomes tendineux. Ceux-ci peuvent parfois être décelés par échographie (voir réponse à la question 2).
- Le diagnostic doit être posé au moyen d'un test génétique. A défaut de remboursement, le médecin belge ne dispose actuellement pas facilement de cette technique pour confirmer le diagnostic. De ce fait, ce dernier n'est souvent pas posé (voir réponse à la question 2).
- De ce fait, il y a souvent un sous-traitement (voir réponse à la question 2).
- Le jury souhaite dès lors attirer l'attention sur le fait que grâce à la prévention de la cardiopathie coronarienne dès un très jeune âge, un diagnostic précoce est des plus important tant pour l'intéressé que pour la santé publique. Une telle prévention est en outre source d'économies. Le remboursement du test génétique qui permet un diagnostic précis est dès lors plus que souhaitable.

**INAMI, Conférence de consensus "L'usage adéquat des médicaments hypolipémiants",
Recherche systématique dans la littérature, p. 64**

Références

1. Isselbacher, Braunwald, Wilson, et al., ed. Harrison's Principles of internal medicine. 13th edition. McGraw-Hill, Inc; 1994:2061-67
2. NHG-Standaard Cholesterol
3. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Rodriguez C, Park JS, Cole T, Schaefer EJ. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995;113:157-62
4. Illingworth DR. How effective is drug therapy in heterozygous familial hypercholesterolemia? *Am J Cardiol* 1993;72:54-60

**INAMI, Conférence de consensus "L'usage adéquat des médicaments hypolipémiants",
Recherche systématique dans la littérature, p. 12 Textes des experts, 1^{re} partie, O. Descamps,
Diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale.**

Références

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D., eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 7th ed. McGraw-Hill, Inc, 1995:1981-2030.
2. Descamps OS. Familial hypercholesterolaemia in a Belgian community. *Acta Cardiologica* 2000, 55(6), 327-333.
3. Scientific steering Committee on Behalf on the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999, 142, 105-112.
4. Neil H, Hammond T, Huxley R, Humphries S. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ* 2000, 321, 148-149.
5. Umans-Eckenshausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJG, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of the first 5 year of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001, 357, 165-168.
6. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001, 157, 514-518.
7. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2001, Nov, 31(11), 958-65.

QUESTION 2 - Comment poser le diagnostic de dyslipidémie ?

- Quels lipides mesurer et dans quelles circonstances ?
- Variabilité biologique ?
- Facteurs génétiques ?
- Facteurs influençant les mesures ?
- Comment interpréter les valeurs mesurées ?

Vu qu'il n'existe pas d'études cliniques à ce sujet, le jury fait remarquer qu'il n'est pas possible d'établir un niveau de preuves pour ces réponses. Elles ne reposent donc que sur l'opinion d'experts et/ou sur des consensus.

TABLEAU: Que doser ?

| | rien | CT | HDL | TG | LDL calculé |
|--|--------|-----|-----|----|----------------|
| 1. Prévention secondaire | | X | X | X | X |
| 2. Prévention primaire à haut risque potentiel | | X | X | X | X |
| 3. Prévention primaire à risque potentiel modéré | | X | X | | |
| 4. Prévention primaire à faible risque potentiel homme < 35ans, femme < 45ans (excepté voir 1.A.a) | X (ou) | (X) | | | |
| 5. > 80 ans | X | | | | |

Que doser?

Le choix se pose entre:

- aucun dosage des lipides
- dosage du cholestérol total
- dosage du cholestérol total et du HDL-cholestérol
- dosage du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides et calcul du LDL-cholestérol

1. Quand l'absence de dépistage d'une dyslipidémie se justifie-t-il ?

(cette question n'est pertinente qu'en prévention primaire)

1.1. Circonstances où le dépistage n'est pas recommandé

- a) Chez l'enfant et l'adulte jeune (homme en dessous de 35 ans; femme en dessous de 45 ans, sauf ménopause précoce) sans facteur de risque cardiovasculaire et sans antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ou d'accident cardiovasculaire précoce, le dépistage d'une dyslipidémie

n'est pas indiqué en raison d'une prévalence basse des affections coronaires dans cette population.

- b) Chez la personne très âgée, (plus de 80 ans), la relation entre le cholestérol total et l'espérance de vie semble changer^{4 5}. Plusieurs études portant sur des femmes et des hommes très âgés ont montré une mortalité plus élevée quand le cholestérol était bas ou quand le cholestérol baissait. Ceux qui survivent jusqu'à un âge très avancé pourraient ne plus être « sensibles » à l'hypercholestérolémie, et le cholestérol bas pourrait alors être le marqueur d'une maladie chronique non cardiaque.

1.2. Circonstances où le dépistage est controversé

Chez l'adulte âgé (60-70 à 80 ans) le risque cardiovasculaire dépend plus faiblement de la cholestérolémie que chez l'adulte d'âge moyen. Le risque lié à la cholestérolémie persiste dans certaines études⁶ tandis qu'il disparaît après 64 ans dans une autre étude. Même si la puissance de l'association entre le cholestérol et la maladie cardiovasculaire diminue avec l'âge, l'hypercholestérolémie induit toujours un excès de risque absolu important en raison de l'incidence accrue de mortalité cardiovasculaire chez l'homme de plus de 65 ans.

1.3. Circonstances où le dépistage peut être pris en considération sans être une indication formelle: chez l'homme entre 35 et 70 ans ; chez la femme entre 45 et 70 ans

Chez le sujet à faible risque potentiel, en prévention primaire, il n'y a pas d'indication formelle à doser systématiquement. En effet, le cholestérol sérique est un faible discriminant entre les gens qui développeront une maladie cardiovasculaire symptomatique et ceux qui resteront asymptomatiques. Dans la cohorte de Framingham, la distribution du cholestérol sérique chez les hommes en dessous de 50 ans qui avaient une maladie CV était très semblable à celle de ceux qui étaient restés asymptomatiques.

A chaque niveau de cholestérol, le risque varie fortement en fonction de la présence d'autres facteurs de risque.

2. Dosage isolé du cholestérol total (CT)

En raison de son faible coût et de sa très grande accessibilité, la mesure du cholestérol, non nécessairement à jeun devrait être le test initial de dépistage chez le sujet à faible risque potentiel CV (Homme 35-70 ans, femme 45-70 ans (SSMG)). Il reflète essentiellement le LDL cholestérol (70 pour cent du cholestérol total est transporté dans les LDL), celui dont l'excès entre dans la pathogénie de l'athérosclérose. L'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur de la maladie coronaire. La relation entre le risque de mortalité coronarienne d'une part, et le cholestérol total d'autre part est curvilinéaire, le risque et la mortalité étant minimaux en-dessous d'environ 190mg/dl ou 5 mmol/l. L'indication de ce dépistage n'a néanmoins jamais été validé pour son efficacité, mais son utilité est quasi unanimement reconnue par les experts.

⁴ Logan A.G. Lowering the blood total cholesterol level to prevent coronary heart disease. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. [Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care](#). Ottawa: Health Canada, 1994; 650-69.

⁵ Pekkanen J, Nissinen A, Vartiainen E, *et al*: Changes in serum cholesterol level and mortality: a 30-year follow-up. The Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 155-165

⁶ Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB: Serum cholesterol and mortality from coronary heart disease in young, middle-aged, and older men and women from three Chicago epidemiologic studies. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 51-57

2.1. Conditions de dosage

Bien que le cholestérol non à jeun soit marginalement plus élevé que le cholestérol à jeun, le dosage non à jeun peut être recommandé pour des raisons de convenance.

Le dosage doit être réalisé à distance d'un événement aigu induisant une réaction inflammatoire (intervention chirurgicale, pneumonie, infarctus myocardique), le cholestérol pouvant chuter dans ces circonstances.

En raison de la variabilité analytique et biologique (voir infra), le dosage doit être répété une ou deux fois endéans les 2 mois (1 à 8 semaines) et la moyenne prise en compte pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

2.2. Utilisation

En cas de cholestérolémie supérieure à 250 mg/dl ou 6,45 mmol/l, le dosage subséquent du HDL cholestérol permettra d'affiner le risque CV lié à la dyslipidémie. (voir infra)

2.3. Répétition du dépistage

La fréquence optimale de contrôle des individus avec un cholestérol inférieur à 250 mg/dl n'est pas connue, une approche prudente serait de répéter le dosage tous les 5 ans.

3. Dosage du CT et du HDL cholestérol

Signification du HDL

Le HDL cholestérol est un facteur protecteur, puissant et indépendant, contre la maladie coronaire avec une relation significative inverse entre le HDL cholestérol et la maladie coronaire (étude Procarn, étude de Framingham, Helsinki Heart Study).

Chez le sujet à faible risque potentiel CV, le dosage initial simultané et non nécessairement à jeun du cholestérol total et du HDL cholestérol (ref 15-Canada) permettrait d'identifier les individus à haut taux de HDL protecteur (généralement des femmes) et dont le risque CV lié à la dyslipidémie est faible, ainsi que les individus à HDL bas qui ont un risque accru de maladie CV même sans élévation du CT: la plupart des patients ayant un HDL bas (inf. à 30 mg/dl ou 0,77 mmol/l) ont des triglycérides élevés, beaucoup de particules LDL petites et denses et une concentration augmentée de particules résiduelles de chylomicrons (chylomicrons remnants) fortement athérogènes.

Le dosage initial simultané du CT et du HDL permettrait le calcul du rapport CT/HDL et l'estimation du risque CV basé sur le **Joint British Societies coronary risk prediction chart**. Cette approche accroîtrait cependant les coûts et introduirait une plus grande variabilité analytique et biologique (Cf infra)

Chez le sujet à risque potentiel CV modéré (avec HTA non ou insuffisamment contrôlée et tabagisme), l'estimation précise du risque CV global est souhaitable et le risque lié à l'hyperlipidémie est apprécié par le rapport CT/HDL (Joint British Societies coronary risk prediction chart) ; en raison d'une plus grande variabilité biologique intra-individuelle et analytique du HDL, une répétition des dosages 1 à 2 fois est indiquée, afin d'utiliser les moyennes de CT et de HDL pour déterminer le rapport CT/HDL et ensuite le risque CV global. Si celui-ci est supérieur à 20% à 10 ans, un profil lipidique complet (CT, HDL, TG, LDL) sera pratiqué car les objectifs thérapeutiques pourront être basés sur certains paramètres lipidiques.

4. Profil lipidique complet (CT, HDL, TG, LDL)

4.1. Signification des triglycérides

Des études épidémiologiques ainsi que de prévention primaire et secondaire indiquent que le risque CV est également lié aux valeurs des TG, qui selon l'étude PROCAM est un facteur de risque CV indépendant.

4.2. Signification des LDL

Les LDL sont reconnues comme étant puissamment athérogènes . Ceci est démontré chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale qui meurent d'affections coronaires avant 20 ans et par la relation directe entre le pourcentage de réduction du LDL et le pourcentage de réduction du risque coronaire.

4.3. Indications du profil lipidique complet

a) Chez le sujet à haut risque potentiel en prévention primaire

Il s'agit des personnes ayant des antécédents CV familiaux (parenté au premier degré) précoces (hommes en dessous de 55 ans ; femmes en dessous de 65 ans), ou un diabète ou un syndrome X ou des sujets chez lesquels le dépistage initial (CT puis HDL ou CT + HDL) a montré un risque CV à 10 ans supérieur à 20%.

b) Chez le sujet en prévention secondaire ⁷

Conditions du dosage

Le dosage des TG doit s'effectuer à jeun (au moins 12 heures)

La variabilité biologique intra individuelle et l'erreur analytique acceptable sont élevées et justifient de répéter les dosages 1 à 2 fois et d'en faire la moyenne.

Le LDL cholestérol est en pratique calculé par la formule de Friedewald qui n'est applicable que si les TG sont inférieurs à 400 mg/dl ou 4,56 mmol/l:

$$\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - \text{TG}/5(\text{VLDL}) .$$

Ce calcul se base sur trois analyses lipidiques indépendantes, chacune ayant un risque potentiel d'erreur. L'estimation du VLDL-cholestérol par un calcul (TG/5) et non par une mesure directe est également une source d'erreur.

⁷ **Prévention secondaire** = prévention de cardiopathies coronariennes (ou de récurrences) chez des individus souffrant de maladie cardio-vasculaire. Elle comprend ou assimile :

- les cardiopathies coronariennes symptomatiques (angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique),
- les accidents cérébrovasculaires (ACV), les accidents ischémiques transitoires (AIT),
- les maladies vasculaires périphériques (MVP)(c'est à dire claudication intermittente documentée et/ou sténose prouvée)
- les hypertensions avec hypertrophie ventriculaire gauche,
- le diabète avec néphropathie dès le stade avec micro-albuminurie
- insuffisance rénale chronique

dont il est démontré que le **risque d'affection cardio-vasculaire est supérieur à 40 % sur 10 ans**. Cette considération a été confirmée en grande partie par la Health Protection Study récemment publiée.

Utilisation

Le profil lipidique complet permet une classification biologique des hyperlipidémies

| Classification biologique des hyperlipidémies | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Cholestérol total | LDL- cholestérol | Triglycerides |
| Hypercholestérolémie isolée | > 190 mg/dl (5 mmol/l) | > 115 mg/dl (3 mmol/l) | < 180 mg/dl (2 mmol/l) |
| Hyperlipidémie mixte | > 190 mg/dl (5 mmol/l) | 115 mg/dl (3 mmol/l) | 180 mg/d (2 mmol/l) |
| Hypertriglyceridémie isolée | < 190 mg/dl (5 mmol/l) | < 115 mg/dl (3 mmol/l) | 180 mg/dl (2 mmol/l) |
| Hypo-HDL <35 mg/dl | < 190 mg/dl (5 mmol/l) | < 115 mg/dl (3 mmol/l) | 180 mg/dl (2 mmol/l) |

Les valeurs ont été choisies pour être en cohérence avec les valeurs des recommandations européennes (voir infra). Il n'y a pas de valeurs seuils mais un continuum de risque en rapport avec les paramètres lipidiques.

Cette classification biochimique prend en compte 4 paramètres (CT-HDL-TG-LDL) prédictifs de la maladie coronaire. Elle est plus opérationnelle que la classification biochimique ou phénotypique de Frederickson . Les causes d'hyperlipidémie doivent bien sûr être recherchées et maîtrisées.

Tableau: classification biochimique des hyperlipémies

| Classification biochimique des hyperlipémies | | | | |
|--|---|--------------------|-----------------|-------------|
| | Mécanisme | Risque de | | Prévalence |
| | | Athéro sclerose | Pan créatite | |
| A. Hypercholestérolémie isolée | | | | |
| <u>Hypercholestérolémie familiale</u> | Récepteurs LDL défectueux ou anomalies de l'Apo-B | +++ | - | 1:1.000.000 |
| - <u>Homozygote</u> | | ++ | - | 1:500 |
| - <u>Heterozygote</u> | | | | |
| <u>Hypercholestérolémie polygénétique</u> | Polygénétique et alimentation trop grasse | ++ | - | +/- 1:6 |
| B. Hypertriglyceridémie isolée | | | | |
| <u>Hypertriglyceridémie familiale</u> | Surproduction de VLDL-TG et catabolisme retardé de VLDL | + | (+) | 1:500 |
| <u>Hyperchylomicronémie</u> | Lipase lipoprotéinique (LPL) : défaut quantitatif ou qualitatif | - | +++ | 1:10.000 |
| C. Hyperlipidémie mixte | | | | |
| <u>Dysbetalipoprotéinémie (type III)</u> | APO-E défectueux et surproduction de VLDL | +++ | - | 1:5000 |
| <u>Hyperlipémie familiale mixte</u> | Surproduction d'APO-B | ++ | (+) | 1:100 |

Tableau: classification phénotypique des hyperlipémies
(Belgian Lipid Club 1999, p.18)

| | Hyperlipoprotéinémie | Hyperlipidémie |
|-----|-----------------------------|---------------------------|
| I | Chylomicrons | TG +++ et CT + |
| IIa | LDL | CT ++ et TG normaux |
| IIb | LDL et VLDL | CT ++ et TG + |
| III | LDL | CT ++ et TG ++ |
| IV | VLDL | TG ++ et CT + (ou normal) |
| V | Chylomicrons et VLDL | TG +++ et CT + |

+: pas élevé; ++: élevé; +++: très élevé.

5. Autres mesures

Est-il utile de doser les apolipoprotéines A-1, B, la Lp(a) ou la taille des LDL?

Dans des études prospectives, seule parmi ces paramètres, la Lp(a) s'est révélée être un facteur de risque indépendant, après que le tabac, la tension artérielle, le diabète, le LDL-cholesterol et le HDL-cholesterol aient été pris en considération. A l'avenir, le dosage de la Lp(a) -non disponible actuellement en routine- et de particules résiduelles de lipoprotéines (remnant lipoprotein) pourraient compléter le dosage du HDL et du LDL cholesterol dans l'évaluation de la composition lipidique du risque CV. La différenciation des lipoprotéines sur base exclusive du HDL et du LDL est insuffisante. Certains experts souhaitent qu'après la détermination initiale du profil lipidique classique, une exploration plus approfondie des lipoprotéines puisse se faire par électrophorèse et ce notamment en prévention secondaire.

CONCLUSIONS:

1. Les différents guidelines proposent des valeurs cible différentes. De plus leurs formulation varie fréquemment (d'après les facteurs de risque utilisés ou non-utilisés). Vu qu'aucune étude n'a eu comme but d'évaluer ces valeurs cible, des preuves solides manquent pour en proposer.
2. Il semble exister une relation linéaire entre le risque coronarien et le cholesterol LDL (échelle semi-logarithmique).
3. Les ERC à critères d'évaluation « forts » montrent pour les statines une réduction de risque située entre 22 et 38% à la suite d'une utilisation d'une dose (habituellement) fixe du médicament pendant 5 ans.
4. Une diminution plus importante du risque pourrait être possible en augmentant progressivement la dose de statine. Ceci n'est pas confirmé jusqu'à présent. Il n'est pas exclu qu'une augmentation de posologie augmente également la fréquence d'effets secondaires.
5. Le jury conclut qu'il n'est pas possible de formuler des valeurs cible basées sur des preuves et que l'utilisation de posologies équivalentes à celles utilisées dans les études cliniques est acceptable.

QUESTION 2 – Annexe 1 – Diagnostic moléculaire de l'hypercholestérolémie familiale

Le Jury souhaite présenter l'essentiel de l'exposé de l'expert en la matière, à savoir le Dr Descamps.

Résumé

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique dominante et représente, à l'égard de la prévention cardiovasculaire, une condition particulière d'hypercholestérolémie associée à un très mauvais pronostic qu'il y ait ou non d'autres facteurs de risque.

Elle atteint probablement plus de 20.000 Belges qui, s'ils ne sont pas traités adéquatement (précocement et intensément), risqueront pour la moitié d'entre eux un décès avant 60 ans.

Cette maladie est malheureusement sous-diagnostiquée par manque de moyen diagnostique et, par conséquent, elle est sous-traitée alors que nous disposons de moyens thérapeutiques très efficaces. Il est reconnu que seul le test génétique est le moyen sensible et spécifique de diagnostic. Ce test doit actuellement faire partie de l'arsenal diagnostique utile à une meilleure prévention des maladies cardiovasculaires précoces dans notre pays.

1. Descamps: Bref résumé sur l'hypercholestérolémie familiale (1,2,3)

- Désordre génétique à transmission autosomale dominante : donc en cas de découverte chez un patient, il est présent chez 1 sur 2 parents du 1^{er} degré (enfant, frère/soeur, père/mère), 1 sur 4 parents du 2^{ème} degré (oncle/tante, neveu/niece, grand-parent, petit enfant), 1 sur 8 parents du 3^{ème} degré, etc ...
- Prévalence : 1/500 dans le monde. Soit en Belgique, ± 20.000 belges. Dans la région du Centre (2), la fréquence a été estimée supérieure à celle du diabète de type 1.
- Cause moléculaire : présence d'un allèle mutant à l'état hétérozygote sur le gène du LDL-récepteur (85%), de l'apolipoprotéine B (5%) ou plus rarement d'autres gènes.
- Complications : maladie cardiovasculaire débutant dès 30 ans chez l'homme et 40 ans chez la femme. La mortalité est estimée à 50% avant 60 ans (1, 3).
- Traitement : statine à dose suffisante pour réduire le LDL-C à moins de 115 mg/dl. L'introduction des statines a permis de réduire de moitié la mortalité cardio-vasculaire dans les pays anglo-saxons (3).

2. Situation actuelle dans notre pays :

- L'HF est sous-diagnostiqué (2-5) car il n'y a actuellement pas de moyen de diagnostic facilement disponible pour le médecin belge.
- L'HF est sous-traitée car sous-diagnostiquée mais aussi car le médecin, sans certitude d'une HF, hésite souvent à débiter un traitement chez les patients jeunes avec un taux élevé de cholestérol même supérieur à 300 mg/dl s'il n'ont pas d'autres facteurs de risque.

⇒ Des moyens diagnostiques efficaces doivent être mis à la disposition du médecin

3. Aspects techniques du diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale

- Comme il s'agit d'une maladie rare, un test diagnostique requière une spécificité maximale (100%) pour éviter de trop nombreux « faux positifs ».
- Les critères cliniques (5) restent d'application limitée car imprécis et peu spécifiques.
- La présence des xanthomes tendineux ou l'accumulation de cholestérol dans les tendons (parfois visibles à l'échographie) bien que spécifiques sont très peu sensibles, leur démonstration requière une standardisation difficile à obtenir en pratique (6).
- Les analyses génétiques appliquées à un individu isolé (analyse de la séquence complète d'ADN des gènes impliqués) permettent actuellement un diagnostic chez plus de 75% des patients (4,5). Ces techniques appliquées simultanément à plusieurs membres de la famille (analyse de la cohérence) atteignent une sensibilité de 100%.

Table : Efficacités de différents tests

| | Sensibilité | Spécificité | Valeur prédictive positive * | % diagnostic non reconnu |
|--------------------------------------|-------------|-------------|------------------------------|--------------------------|
| Xanthomes tendineux (6) | 25% | ~100% | 100% | 75% |
| Echo tendon (épaisseur > 5.7 mm) (6) | 70% | 94% | 2% | 30% |
| Diagnostic moléculaire (2, 4, 5) | 80 - 100 % | ~100% | 100% | 0-20% |

* Pour une fréquence de 1/500, la probabilité pré-test d'HF est de 4% si ne sont considérés que les patients ayant un taux de cholestérol supérieur au 95^{ème} percentile (290 mg/dl).

4. Avantages du diagnostic moléculaire de l'hypercholestérolémie familiale

4.1. Avantages d'un diagnostic précis :

- Meilleure appréciation du risque cardio-vasculaire. L'athérosclérose progresse de manière plus importante chez les patients avec HF prouvée génétiquement même comparé à des patients sans HF ayant des taux très élevés de cholestérol et une histoire familiale de maladies cardiovasculaires précoces (7).
- Motivation pour le médecin et le patient à optimiser la prise en charge thérapeutique
- Motivation du médecin à procéder à une recherche familiale plus poussée (4, 5).

4.2. Avantages spécifiques du diagnostic moléculaire.

- Méthodes standardisées et éprouvées.
- Screening simple au sein de la famille (4, 5). (voir indications).
- Confirmation précoce possible chez l'enfant (important pour motiver une éducation hygiéno-dététique stricte précocement).
- Information sur le pronostic et la sensibilité thérapeutique selon le type de mutation.

5. Indications du test génétique

5.1. 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 95^{ème} percentile.

5.2. Membre d'une famille où la mutation causale a déjà été mise en évidence (plus simple). Cette procédure permettra de faire le diagnostic chez la grande majorité des patients (4, 5)

- Tout parent avec cholestérol > 270 mg/dl (adulte) ou > 190 mg/dl (enfant).

La prescription de ce test génétique devra respecter les considérations de protection de la vie privée et devra être précédée d'une information complète.

6. Faisabilité

6.1. Expérience positive des Pays Bas (5).

- Aux Pays-Bas, est réalisé de manière systématique depuis 1995 un test génétique chez tout patient ayant une suspicion clinique basée sur des critères cliniques.
- Une fois l'anomalie génétique découverte, elle est recherchée chez les autres membres de la famille.
- Les tests sont bien acceptés par les patients. Seulement 10% des patients refusèrent le test par peur d'un effet négatif sur leur emploi ou leur assurance (3%), sur avis négatif de leur médecin (5%) ou par manque d'intérêt (2%).

6.2. En Belgique (2).

- Dans notre expérience (2), le critère de sélection était cholestérol > 295 mg/dl et
 - histoire familiale d'HF
 - ou xanthômes
 - ou hypercholestérolémie chez un enfant dans la famille.
- Chez 400 patients a pu être mis en évidence une mutation sur les gènes du LDL-R ou APOB.

Références

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D., eds. The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, Inc, 1995:1981-2030.
2. Descamps OS. Familial hypercholesterolaemia in a Belgian community. Acta Cardiologica 2000, 55(6), 327-333.
- 3 Scientific steering Committee on Behalf on the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia implications for clinical management. Atherosclerosis 1999, 142, 105-112.
4. Neil H, Hammond T, Huxley R, Humphries S. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. BMJ 2000, 321, 148-149.
5. Umans-Eckenshausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of the first 5 year of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet 2001, 357, 165-168.
6. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2001, 157, 514-518.
- 7 Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. Eur J Clin Invest 2001, Nov, 31(11), 958-65.

QUESTION 2 – Annexe 2 – Problèmes de laboratoire relatifs à la détermination des lipides sériques ou plasmatiques

A ce sujet, le jury souhaite citer des extraits de l'exposé de l'expert, le Prof. Blaton.

Problèmes de laboratoire relatifs à la détermination des lipides sériques ou plasmatiques (1 - 3).

- Le cholestérol total, le "high-density"- cholestérol (HDL-c)-, le "low-density"- cholestérol (LDL-c)- et les triglycérides dans le sang ne sont pas constants pendant la vie d'un individu.
- le problème de la variabilité des valeurs se manifeste clairement lors de la répétition des analyses des lipides chez les patients.
- les valeurs de laboratoire fluctuantes sont le reflet d'une variabilité **biologique, préanalytique et analytique**.
- Si on standardise la préparation du patient et les conditions de prise de sang et si on détermine les lipides dans un laboratoire standardisé, la variabilité est due essentiellement à la variabilité biologique.

1. Variabilité biologique

La variabilité biologique est une donnée fixe, qui ne peut être influencée. Les moyennes et les extrêmes sont exprimés dans le tableau 1.

Tableau 1

Les moyennes et extrêmes de variation intra-individuelle biologique (%) pour les concentrations de cholestérol total, HDL-c, LDL-c et triglycérides.

| Lipides | Moyennes | (Extrêmes) |
|-------------------|----------|----------------|
| Cholestérol total | 6.0 % | (1.7 – 11.6 %) |
| HDL-c | 7.5 % | (2.2 – 13.7 %) |
| LDL-c | 8.2 % | (2.0 – 15.3 %) |
| Triglycérides | 23.7 % | (5.3 – 74.0 %) |

HDL-c cholestérol lié à une lipoprotéine de "haute densité"

LDL-c cholestérol lié à une lipoprotéine de "basse densité"

2. Variation préanalytique

La variation préanalytique doit être minimisée de la manière suivante :

- les patients maintiennent leur **alimentation normale** ; leur **poids est stable** pendant les 2 semaines qui précèdent la prise de sang ;
- des mesures sont effectuées au moins **trois mois après un événement clinique (clinical event)** (par exemple un infarctus non fatal) ;
- la prise de sang est effectuée **après un jeûne de 12 heures** (uniquement lorsque la concentration de **triglycérides** doit être déterminée) ;
- le **comportement** du patient est de préférence **standardisé** lors de la prise de sang.

3. Erreurs de mesure analytiques

Il faut faire une distinction entre une erreur de mesure **systematique** et **accidentelle**.

Erreur de mesure systematique

- Afin d'obtenir une classification et un contrôle corrects des patients, les analyses de lipides doivent être effectuées par des laboratoires standardisés.
- L'erreur d'analyse systematique doit être minimalisée de préférence par une **standardisation** par rapport aux Méthodes Définitives ou Méthodes de Référence des "Center for Disease Control (CDC, Atlanta, Georgia, EU)
- En Belgique, il faut encore faire un gros effort afin de garantir l'exactitude des résultats de mesure des lipides.

Erreur de mesure accidentelle

- La variation accidentelle de la mesure est **inévitable**.
- Étant donné le degré d'avancement de l'automatisation des déterminations des lipides sériques/plasmatiques et de la progression des méthodes de mesure directes de HDL-c et du LDL-c, les normes sont en général plus facilement atteintes.

4. Recommandations de qualité aux laboratoires de biologie clinique

- Les recommandations de qualité minimales pour la détermination des lipides dans les laboratoires de biologie clinique sont résumées dans le tableau 2.
- Il est important que l'erreur totale de mesure ne soit pas dépassée.
- L'erreur totale de mesure peut être considérée comme une "error budget", qui peut être répartie arbitrairement en erreur de mesure systematique et accidentelle.

Tableau 2.

Erreurs de mesure maximales accordées selon les recommandations de qualité concernant la détermination des lipides pour les laboratoires chimiques et cliniques (selon le National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements, 1995)¹⁻³

| Concentration de lipides | Erreur systematique (%) | Erreur accidentelle (%) | Erreur totale (%) |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| Cholestérol total | +/- 3 | 3 | 9 |
| HDL-c | +/- 5 | 4 | 13 |
| LDL-c | +/- 4 | 4 | 12 |
| Triglycérides | +/- 5 | 5 | 15 |

HDL-c cholestérol lié à une lipoprotéine de "haute densité"

LDL-c cholestérol lié à une lipoprotéine de "basse densité"

* Erreur de mesure totale = (1,96 x erreur accidentelle) + erreur systematique absolue.

5. Nécessité de mesures répétées.

En raison de la variabilité biologique intra-individuelle (normale), de l'erreur de mesure accidentelle et de la variabilité préanalytique, une seule analyse n'est pas représentative de la situation moyenne (setpoint homéostatique) du patient examiné.

Tableau 3 : impact des prises de sang répétées sur la fiabilité de la mesure.

| | Supposé | | Observé | | | |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------|------|-------------------------|------|
| | | | 2x mesuré | | 3x mesuré | |
| Erreur de mesure | Variation intra-individuelle | Erreur de mesure accidentelle | Erreur de mesure totale | | Erreur de mesure totale | |
| | % | | % | % | I.F. | % |
| Cholestérol total | 6 | 3 | 4.7 | 9.3 | 3.9 | 7.6 |
| HDL-c | 7.5 | 4 | 6.0 | 11.8 | 4.9 | 9.6 |
| Triglycérides | 23.7 | 5 | 17.1 | 33.6 | 14.0 | 27.4 |

HDL-c = cholestérol lié à une lipoprotéine de "haute densité"

Erreur de mesure totale observée = $[(\text{variation intra-individuelle})^2 + (\text{erreur de mesure accidentelle})^2]^{0.5}$ / (nombre d'échantillons de sang)^{0.5}. Avec un taux de fiabilité de 95 %, la valeur observée se situe dans la moyenne réelle de l'intervalle de fiabilité +/- (IF) [IF = (1.96 x l'erreur de mesure totale)/(nombre d'échantillons sanguins)^{0.5}].

Compte tenu du coefficient de variation biologique moyen de la concentration de cholestérol, d'HDL-c et de la concentration de triglycérides, **une seule mesure ne suffit pas** pour obtenir une bonne évaluation des taux sanguins réels.

6. Conclusion

Deux mesures doivent être considérées comme minimales afin de garantir la qualité de l'évaluation. Il est recommandé de prélever au moins 2 échantillons stériles afin d'approcher au mieux les valeurs réelles.

Variation non analytique des analyses lipidiques et lipoprotéiques

Les variations non analytiques qui influencent les mesures lipidiques sont importantes (variations biologiques et préanalytiques).

1. Les variations **biologiques**, comprennent les variations physiologiques, les variations d'environnement, et les variations cliniques
 - a. **Variations physiologiques : fluctuations journalières, dépendantes des saisons (3-5%), de l'âge, du cycle menstruel et d'une grossesse.**
 - b. **Variations d'environnement : liées à l'alimentation, au poids, à l'activité physique, au tabac et à l'alcool.**

- c. **Variations cliniques : liées aux interférences médicamenteuses, à un infarctus myocardique, à des infections et des états inflammatoires, à des interventions chirurgicales, à une cause d'hyperlipémie secondaire.**
2. Variations **préanalytiques.**
- Préparation du patient, comportement lors de la prise de sang, traitement des échantillons et conservation.**

Assurance-qualité des déterminations des lipides en Belgique

- Les écarts dans les déterminations des lipides entre les laboratoires sont signalés par les résultats obtenus suite au contrôle de la qualité externe, organisé par le Ministère de la Santé publique et de l'Environnement.
- Pour le cholestérol total le % de CV s'élève à 2,4 pour 201 laboratoires qui utilisent la méthode d'estérase-oxydase du cholestérol.
- Au total, 253 laboratoires sont soumis à ce contrôle.

Références:

1. Scott Grundy, Circulation (1998)97, 1436.
2. Gerd Assmann, Procainamide study, Am.J.Cardiol. (1996)77, 1179.
3. Aanbevelingen voor de diagnose en behandeling van Hyperlipidemieën, Belgian Lipid Club 3^{de} uitgave 1999.
4. D. Wood, G.De Backer, Ole Fagerman, Ian Graham, Giuseppe Mancina, K. Pyörälä. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Atherosclerosis (1998)140 (2): 199-270.
5. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) National Institutes of Health Bethesda (USA), NIH Publication (2001) N° 01-3670.
6. F.T. Lindgren, H.A. Elliott, J.W.Gofman. The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins, with applications to the study of atherosclerosis. J.Phys. Colloid Chem. (1951)55: 80-93.
7. D.S. Fredrickson, R.I. Levy RS LEES. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. N.Engl. J.Med.(1967) 276:34-44, 94-103, 148-156, 215-225, 273-281
8. Bachorik PS and Ross JW, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. National Cholesterol Education Program Recommendations for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Measurement: Executive Summary. Clin.Chem 1995; 41: 1414-20.
9. Warnick GR and Wood PD, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. National Cholesterol Education Program Recommendations for High-Density Lipoprotein Cholesterol Measurement: Executive Summary. Clin Chem 1995; 41: 1427-33.
10. Stein EA and Myers GL, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. National Cholesterol Education Program; Recommendations for the Triglyceride Measurements Executive Summary . Clin Chem 1995; 41:1421-6.

QUESTION 3 - Quelles sont les possibilités thérapeutiques ? (1ère partie)

Mesures hygiéno-diététique ?

Les mesures hygiéno-diététiques dont on a prouvé l'efficacité sur la réduction de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires sont une alimentation pauvre en graisses saturées et riche en légumes et en fruits, l'arrêt du tabac et une activité physique régulière.

De l'exposé des experts (e.a. Prof Scheen), le jury retient les points suivants:

1. Régime alimentaire

- Selon les recommandations européennes, le régime alimentaire doit répondre aux directives suivantes:
 - limiter les apports en lipides (maximum 30% de l'apport énergétique),
 - restreindre l'apport en graisses saturées à 1/3 des lipides (maximum)
 - favoriser les graisses mono-insaturées (1/3 à 1/2 des lipides)
 - et les graisses poly-insaturées (maximum 1/3 des lipides)
 - restreindre l'apport en cholestérol (maximum 300 mg/jour).
- Selon les recommandations de l'American National Cholesterol Education Program (NCEP III 2001), il est important de:
 - limiter les graisses animales (produits laitiers et viandes grasses),
 - donner la préférence aux graisses végétales (l'huile d'olive en particulier) et originaires des poissons,
 - le remplacement des graisses saturées par des hydrates de carbone a comme désavantage de provoquer une baisse du HDL-c, ce qui n'est pas le cas quand on remplace les graisses saturées par des graisses insaturées
 - privilégier également la consommation d'aliments riches en fibres comme les légumes, les fruits, les céréales complètes, les légumes secs et les noix.
 - les recommandations pour une alimentation saine et pour un régime pour les dyslipidémies ne sont pas vraiment différentes du 'régime méditerranéen'. Il s'agit de l'alimentation typique des pays méditerranéens des années 60. Cette nourriture se composait surtout de légumes, fruits, pain et pâtes, légumes secs, pommes de terre et riz, huile d'olive comme source principale de graisses, de quantités limitées de produits laitiers, de volaille, de viande d'agneau, de veau, de porc et de boeuf (viandes rouges et charcuteries en quantité restreinte), d'1 ou 2 verres de vin rouge par jour pendant les repas. La composition favorable en acides gras (en majorité des graisses mono-insaturées) et la présence d'antioxydants (tocophérols, vitamine C, caroténoïdes, polyphénols) sont probablement responsables de cet effet favorable sur la santé. On suppose qu'en plus de l'alimentation la façon de vivre méditerranéenne (plus détendue et avec plus d'efforts physiques) a une influence salutaire.
- Une quantité modérée d'alcool (1 à 2 verres par jour, avec une préférence pour le vin rouge), de même qu'une activité physique, augmentent d'une manière significative le taux de HDL et semble induire un bénéfice pour la santé. Il faut cependant être prudent lors des recommandations de consommation d'alcool, suivant des études prospectives et concernant des groupes à risque plus élevé.
- Il faut par ailleurs viser une réduction pondérale optimale: Indice de masse corporelle (I.M.C.) ou index de Quételet (kg/m²) inférieur à 25 (où viser un poids idéal avec un IMC ou un index de Quételet ≤ 22). Outre la quantité de graisse corporelle, la répartition de graisse sur l'ensemble du corps est importante. Pour une quantité égale de graisse, le risque de maladies coronariennes ischémiques augmente lorsque cette graisse est principalement localisée dans l'abdomen. Un tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes pourrait constituer un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant (Consensus Baso, 2002).

- En cas d'hypertriglycéridémie, il convient de limiter la consommation d'alcool et de glucides à index glycémique élevé.
- L'utilisation d'aliments enrichis en stanols végétaux (phytostanols) devrait, d'après les études cliniques, baisser le cholestérol total de 10% et le LDL de 15%. A cette fin une consommation de 2 à 3 g de stanols ou de 20 à 25 g de graisse à tartiner enrichi en stanols par jour est indiquée. A ce jour, des résultats à long terme ne sont pas connus.
- Les avantages des suppléments d'acides gras omega-3 (comme l'acide alpha-linolénique) et d'acides gras omega-6 (acide linoléique) n'ont pas pu être démontrés par des études cliniques (méta-analyse de Harris). D'après des idées scientifiques récentes le rapport acide linoléique/ acide linoléique interviendrait dans l'aggrégation plaquettaire et la formation de thromboses. Un rapport de 1 à 5 est perçu comme optimal. Un enrichissement en acides gras omega-3 (en utilisant deux fois par semaine du poisson gras et/ou des capsules d'huile de poisson), combiné à une limitation stricte de graisses (max. 25% de l'apport énergétique total) et une abstinence totale d'alcool, sont conseillés aux personnes avec triglycérides élevés et cholestérol HDL bas.
- Les antioxydants comme la vitamine C et E, le bêta-carotène et les flavonoïdes pourraient avoir un effet salutaire sur le taux de cholestérol sérique. Néanmoins on ne trouve pas dans la littérature suffisamment de preuves pour justifier l'adjonction de vitamines C et E à l'alimentation. Les résultats d'études prospectives ne sont pas unanimes et les résultats d'études d'intervention sont plutôt décevants (Hennekens, 1997).
- Efficacité de ces mesures diététiques?
 - Il existe différentes études ayant analysé les effets d'un changement de comportement alimentaire sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires. Il est difficile d'établir une relation entre l'effet cardio-vasculaire éventuellement obtenu et les modifications du profil lipidique.
 - Une importante étude de prévention secondaire est la Lyon Heart Study. Cet ERC montre l'importance des changements de régime alimentaire après infarctus myocardique récent. Le groupe interventionnel recevait des consignes basées sur le régime méditerranéen enrichi en acide alpha-linolénique; le groupe contrôle suivait les recommandations du NCEP I. Les médicaments habituels étaient conservés. Après quatre ans on a observé une baisse de 70% d'infarctus myocardiques fatals et non-fatals dans le groupe interventionnel. Entre les groupes on ne constatait pas de différences dans les taux de lipides sériques!
 - Un régime strict peut induire durant les premiers mois une diminution du taux de cholestérol total de 20% (selon Denke, 1999); 10 à 15% (selon Yu-Poth et al.1999) pour un apport en graisses saturées ne dépassant pas les 7% de l'apport énergétique et pour un apport de cholestérol alimentaire ne dépassant pas les 200 mg par jour. A terme la réduction est cependant de l'ordre de 10%.
- Puisque les recommandations alimentaires pour les dyslipidémies ont également un effet salutaire sur d'autres affections (diabète, hypertension artérielle, certains cancers) le bénéfice potentiel de l'adaptation nutritionnelle et du mode de vie est probablement beaucoup plus grand.

Références

1. Basoconsensus: Belgian Association for the Study of Obesity, een praktische gids voor de evaluatie en behandeling van overgewicht en obesiteit, 2002.
2. Denke MA. Revisiting the effectiveness of the national cholesterol education program's step I and step II diets: cholesterol-lowering diets in a pharmaceutically driven world. Am J Clin Nutr 1999; 69:581-582
3. Harris WS. Fish oil and plasma lipoprotein metabolism in humans: a critical review. Journ lipid Res. 1989 ; 30 :785-805
4. Hennekens CH. Anti-oxidant vitamins and cardiovascular disease: current perspectives and future directions. Eur Hear J 1997, 18:177-9
5. Yu-Poth S, Zha G, Etherton T, et al. Effects of the national cholesterol education program's step I and step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors : a meta analysis. Am J Clin Nutr 1999; 69:632-646

2. L'arrêt du tabac

Dans l'étude WOSCOPS (prévention primaire), l'incidence des événements coronariens est plus importante dans le sous-groupe "fumeurs sous statine" que dans le sous-groupe "non-fumeurs sous placebo". Ceci indique clairement que l'arrêt du tabac est d'une importance primordiale.

3. Une activité physique régulière

- Pour les **patients sédentaires**, il est recommandé d'exercer une activité physique d'intensité moyenne (activité qui essouffle légèrement sans toutefois faire transpirer) à raison de 30 minutes par jour : marcher d'un bon pas, faire du vélo, jardiner, ...
- Les **patients** déjà **actifs** peuvent réaliser un entraînement cardio-respiratoire constitué par trois séances hebdomadaires de 20 à 60 minutes (activité qui essouffle légèrement et fait transpirer un peu de sorte que le patient soit encore capable de parler) : jogging, cyclisme, natation, ...

Question 3 - Quelles sont les possibilités thérapeutiques ? (2e partie)

Médication?

Quatre classes différentes de médicaments sont disponibles: les statines, les fibrates, les résines et l'acide nicotinique (et dérivés).

Pour chacune de ces classes, le jury donne un aperçu des principales caractéristiques pharmacologiques.

- Différentes substances disponibles
- Mode d'action
- Effets secondaires
- Interactions
- Utilité ou non d'associations

1. Inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (Statines)

• Substances

Atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine.

• Mode d'action

- Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMG-CoA réductase, enzyme-clé dans la synthèse du cholestérol, notamment dans les hépatocytes. Il en résulte un abaissement de la concentration du cholestérol libre intracellulaire, provoquant ainsi une expression accrue des récepteurs LDL membranaires et, en conséquence, une clairance accrue des particules LDL. De plus, la synthèse du LDL-cholestérol est diminuée.
- Il en résulte une diminution importante des taux du cholestérol total et du LDL-cholestérol. De plus, les statines tendent à diminuer le taux des triglycérides et à augmenter modérément celui du HDL-cholestérol.
- Récemment, des effets pléiotropes ont été évoqués pour expliquer l'efficacité clinique des statines, parmi lesquels une action anti-oxydante et anti-inflammatoire, un effet de stabilisation de la plaque athéromateuse et une amélioration de la fonction endothéliale (production de NO).

- **Effets indésirables**

- Les statines peuvent provoquer une augmentation sévère du taux de créatinine-phosphokinase avec exceptionnellement une rhabdomyolyse; cet effet secondaire a surtout été décrit avec certaines associations médicamenteuses et en cas d'insuffisance rénale.
- Une augmentation des transaminases hépatiques, des troubles gastro-intestinaux et une éruption cutanée peuvent également apparaître.

- **Interactions**

- Les substances inhibant le CYP3A4 telles que certains macrolides, les antimycosiques azolés et les inhibiteurs de la protéase peuvent augmenter le risque de myopathie pour l'atorvastatine et la simvastatine. La pravastatine, seule statine hydrosoluble, ne serait pas soumise à des interactions avec les médicaments interférant avec le cytochrome P450, contrairement aux autres statines liposolubles. La fluvastatine, quant à elle, est métabolisée par le CYP2C9.
- Les statines peuvent potentialiser l'activité des anticoagulants oraux ainsi que celle de la digoxine et de ses dérivés.
- Le risque de myopathie augmente lorsque la statine est associée à un fibrate.
- Les résines échangeuses d'anions diminuent la résorption des statines.
- Le jus de pamplemousse peut augmenter la biodisponibilité de l'atorvastatine et de la simvastatine.

- **Utilité ou non d'associations**

- Vu la complémentarité des mécanismes d'action, l'association statine / résine peut être envisagée dans le cas d'une dyslipidémie sévère ou d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (type IIa).
- L'efficacité à long terme d'une association statine / fibrate n'est pas connue. Bien qu'une telle association soit théoriquement intéressante sur le plan pharmacologique, le jury constate l'absence d'études à des critères de jugement fort (« hard endpoints ») de même que l'apparition d'effets indésirables très graves avec l'association gemfibrozil – cérivastatine.

- **Recommandations pour une administration efficace**

- L'activité de la HMG-CoA réductase étant plus importante la nuit que le jour, les inhibiteurs seront pris de préférence le soir au coucher.
- Le jury constate que seules les doses, utilisées dans les ERC ayant étudié l'effet des statines en prévention de maladies cardio-vasculaires, on fait la preuve (« evidence ») de leur efficacité.

- **Recommandations quant au suivi du traitement**

- Il est recommandé de mesurer régulièrement le taux des transaminases ainsi que celui de la créatinine-phosphokinase (au début du traitement et en cas de myalgies).
- Le patient devra être informé du risque de myopathie et en connaître les principaux symptômes.

2. **Fibrates**

- **Substances**

Bézafibrate, ciprofibrate, fénofibrate

- **Mode d'action**

- Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires Peroxisome Proliferator Activated Receptors-alpha (PPAR-alpha) et modulent ainsi l'expression génique de différentes enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique tels que la lipoprotéine lipase (LPL).
- Il en résulte essentiellement une diminution du taux des triglycérides, mais également une diminution du taux du cholestérol total et du LDL-cholestérol ainsi qu'une augmentation du taux du HDL-cholestérol.

- **Effets indésirables**

- Les fibrates peuvent provoquer des myalgies et une augmentation de la créatinine-phosphokinase avec exceptionnellement une rhabdomyolyse.
- Des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, constipation), une augmentation des transaminases et une lithiase biliaire peuvent également apparaître.

- **Interactions**

- Les fibrates peuvent potentialiser l'activité des anticoagulants oraux ainsi que celle de certains hypoglycémifiants.
- Le risque de myopathie augmente lorsque le fibrate est associé à une statine.

- **Utilité ou non d'associations**

- L'association fibrate / résine peut être envisagée en cas de dyslipidémie sévère.
- L'efficacité à long terme d'une association fibrate / statine n'est pas connue. Bien qu'une telle association soit théoriquement intéressante sur le plan pharmacologique, le jury constate l'absence d'études avec des critères de jugement forts (« hard endpoints ») de même que l'apparition d'effets indésirables très graves avec l'association gemfibrozil – cérivastatine.

- **Recommandations quant au suivi du traitement**

- Il est recommandé de mesurer régulièrement le taux des transaminases ainsi que celui de la créatinine-phosphokinase (au début du traitement et en cas de myalgies).
- Le patient devra être informé du risque de myopathie et en connaître les principaux symptômes.

3. Résines échangeuses d'anions

- **Substances**

Colestipol, colestyramine

- **Mode d'action**

- Les résines se lient aux acides biliaires dans la lumière intestinale (interruption du cycle entéro-hépatique), ce qui diminue la biodisponibilité du cholestérol pour le foie et provoque une augmentation du nombre de récepteurs membranaires des LDL sur les hépatocytes et, en conséquence, une augmentation de la clairance des LDL plasmatiques circulantes.
- Il en résulte donc une diminution des taux du cholestérol total et du LDL-cholestérol. En outre, les résines provoquent une augmentation modérée des taux des triglycérides et du HDL-cholestérol.

- **Effets indésirables:**

- Les résines provoquent des troubles gastro-intestinaux (constipation, flatulence, nausées,..) ainsi qu'une déficience en vitamines liposolubles et en acide folique.

- **Interactions:**

- Les résines diminuent la résorption de nombreux médicaments (anticoagulants oraux, hormones thyroïdiennes, glycosides cardiotoniques, acides désoxycholiques, statines...).

- **Utilité ou non d'associations**

- Vu la complémentarité des mécanismes d'action, l'association statine / résine peut être envisagée dans le cas d'une dyslipidémie sévère ou d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (type IIa).
- L'association fibrates / résines peut être envisagée dans le cas d'une dyslipidémie sévère.

- **Recommandations pour une administration efficace**

- Les résines échangeuses d'anions doivent être mises en suspension et seront prises aux repas (la suspension peut être préparée la veille et conservée au frigo pour augmenter la tolérance digestive).
- La dose doit être augmentée progressivement en fonction de la tolérance gastro-intestinale.
- Certains médicaments (glycosides digitaliques, anticoagulants oraux, statines ...) sont fixés par ces résines échangeuses d'anions et doivent donc être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après leur prise.

4. **Acide nicotinique et dérivés**

- **Substances**

- Acide nicotinique, acipimox

- **Mode d'action**

- L'acide nicotinique et ses dérivés diminueraient la synthèse hépatique des VLDL. De plus, ils provoqueraient une inhibition de la lipolyse des tissus adipeux, d'où une réduction de la mobilisation des acides gras libres vers le foie.
- Il en résulte une diminution des taux des triglycérides, du LDL-cholestérol et du cholestérol total ainsi qu'une augmentation du HDL-cholestérol.

- **Effets indésirables**

- L'acide nicotinique peut provoquer des flushs (qui peuvent être atténués par la prise de 100 mg d'aspirine, 30 minutes avant la prise de l'acide nicotinique), des troubles gastro-intestinaux, une augmentation des transaminases, une hyperuricémie et une hyperglycémie.
- L'acipimox, quant à lui, est mieux toléré (flushs, urticaire, rash et troubles gastriques modérés) mais il est également moins efficace.

- **Interactions**

- Il n'y a aucune interaction significative sur le plan clinique.

- **Utilité ou non d'associations**

- L'association acide nicotinique / autre hypolipidémiant peut être envisagée vu la complémentarité de leurs mécanismes d'action. En Belgique, l'acide nicotinique est d'ailleurs rarement utilisé en première intention et est le plus souvent associé à un autre hypolipidémiant. En outre, il est recommandé de mesurer régulièrement le taux de créatinine-phosphokinase lorsque l'hypolipidémiant est une statine ou un fibrate.

Spécialités disponibles sur le marché belge (04/2002)

| | |
|--------------------|--|
| Acide nicotinique: | Préparations magistrales |
| Acipimox : | Olbetam® (250 mg) |
| Atorvastatine : | Lipitor 10®, Lipitor 20®, Lipitor 40® |
| Bezafibrate: | Cedur® (200mg), Eulitop® (400mg) |
| Ciprofibrate: | Hyperlipen® (100mg) |
| Colestipol : | Colestid® (5 g) |
| Colestyramine : | Questran® (4 g) |
| Fenofibrate: | Fenogal 200 Lidose®, Lipanthyl 67 Micronised®, Lipanthyl 100®, Lipanthyl 200 Micronised®, Lipanthyl 267 Micronised® |
| Fluvastatine : | Lescol® (40 mg) |
| Gemfibrozil : | <i>pas disponible sur le marché belge</i> |
| Lovastatine : | <i>pas disponible sur le marché belge</i> |
| Pravastatine : | Pravasine® (20, 40 mg) |
| Simvastatine : | Zocor® (5, 20, 40 mg), Zocor Aktuapharma® (20 mg), Zocor Olympo® (20 mg) |

N.B.: Lipanthyl Micronised® est une forme plus récente dosée respectivement à 67, 200 et 267 mg de fénofibrate micronisé à haute biodisponibilité. Une gélule de Lipanthyl 67 Micronised® est équivalente à une gélule de Lipanthyl 100®. Le Fenogal 200 Lidose® est une autre présentation de fénofibrate à haute biodisponibilité dosée à 200 mg.

| Classe/Produit | mode d'action | effets indésirables | interactions |
|-------------------------------|--|--|---|
| Statines | - Inhibition HMG-CoA-reductase, → - forte baisse CT, - forte baisse LDL - baisse modérée TG - hausse légère HDL | - hausse CPK - myalgie - rhabdomyolyse - hausse SGPT - troubles GI - éruption cutanée | Potentialisation des - anticoagulants oraux - digoxine + dérivés + fibrates: risque accru de myopathie Les résines diminuent la résorption de statines. |
| Simvastatine Atorvastatine | Idem | Idem | Via CYP3A4 - macrolides - azols - inhibiteurs de protéase augmentation risque muscle Jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité |
| Fluvastatine | Idem | Idem | Via CYP2C9 |
| Pravastatine | idem | Idem | Hydrosoluble -> moins d' interactions |
| Fibrates | agonistes PPAR-alpha - baisse TG - baisse CT, LDL - hausse HDL | - hausse CPK - myalgie - rhabdomyolyse - troubles GI - hausse SGPT - cholélithiase | Potentialisation des - anticoagulants oraux - antidiabétiques oraux + statines: hausse du risque de myopathie |
| Résines | Inhibition reabsorption intestinale d' acides biliaires - baisse CT, - baisse LDL - hausse légère TG - hausse légère HDL | - troubles GI - manque de vitamines liposolubles et d'acide folique | Diminution de résorbtion - anticoagulants oraux - hormone thyroïdienne - glycosides - acide désoxycholique - statines |
| Acide nicotinique | Synthèse hépatique de VLDL est diminué Inhibition lipolyse tissus gras - baisse TG, - baisse LDL - baisse CT - hausse HDL | Flush troubles GI Hausse - SGPT - acide urique - glycémie | Pas significatif! |
| Acipimox | Idem | Moins, également moins efficace | |

Referenties

- **INAMI, Conférence de consensus "L'usage adéquat des médicaments hypolipidémiants", Textes des experts :**
 - Prof. Dr. L. Van Gaal: Welk geneesmiddel voor welke populatie? Fibraten, nicotinezuur en afgeleiden.
 - Prof. Dr.F.H.Heller: Quel médicament pour quelle population ? Statines et résines.
 - Prof. Dr. A. Scheen : Médicaments Hypolipidémiants - Quelles sont les moyens thérapeutiques?
- 1. Oliver MF, Pyörälä K, Shepherd J. Evidence-based cardiology. Management of hyperlipidaemia. Why, when and how to treat. *Eur Heart J* 1997, 18, 371-375.
 2. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*, 1998, 19, 1434-1503.
 3. Belgian Lipid Club. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies. Guide de poche (3ème édition), 1999.
 4. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001, 285, 2486-2497.
 5. Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Dietary reduction of serum cholesterol concentration : time to think again. *Br Med J* 1991, 303, 953-957.
 6. Kreisberg RA, Oberman A. Lipids and atherosclerosis : lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87, 423-437.
 7. Miettinen TA, Gylling H. Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. *Curr Opin Lipidol* 1999, 10, 9-14.
 8. Centre belge d'Information Thérapeutique. Répertoire commenté des médicaments 2001.
 9. Chong PH, Bachenheimer BS. Current, new and future treatments in dyslipidaemia and atherosclerosis. *Drugs* 2000, 60, 55-93.
 10. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E, et al. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998, 81, 912-917.
 11. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000, 101, 207-213.
 12. Blumenthal RS. Statins : effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000, 139, 577-583.
 13. Jacobson TA. Combination lipid-altering therapy : an emerging treatment paradigm for the 21st century. *Curr Atheroscler Rep* 2001, 3, 373-382.
 14. Société Scientifique de Médecine Générale, Recommandations de bonne pratique.
 15. NHG Standaard Cholesterol
 16. National Cholesterol Education Program – Adulte Treatment Panel III
 17. Dr Martine S. Bernstein. Essais cliniques randomisés sur les bénéfices de l'augmentation de l'activité physique chez les adultes. *Mes Hyg* 2002 ;60(2378) : p281-288
 18. AGIM, Compendium 2001
 19. de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N. & al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;**343**: 1545-9
 20. de Lorgeril ., Salen P., Martin J.L., monjaud I., Delaye J, Mamelle N. Mediterranean M diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; **99**: 779-85
 21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I & al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia *N Engl J Med* 1995; **333** : 1301-7.

Question 4 - Importance des populations à risque en Belgique?

- Évolution des affections cardio-vasculaires au cours des dernières années?
- Différences Nord - Sud?
- Cette population à risque peut-elle être ventilée selon le degré de risque de morbidité et de mortalité?
- Sexe ? Âge ? Autres affections ? Status social?
- Prévention primaire ou secondaire?
- Quelle est la taille des populations qui entrent en considération pour un traitement à base d'hypolipidémiants?

1. Quelle est l'importance des populations à risques en Belgique?

Par population à risque, il faut entendre la population qui présente une augmentation du risque d'incident coronarien (principalement infarctus du myocarde fatal et non-fatal).

Afin d'évaluer l'importance de la population à risque en Belgique, on se base sur les statistiques de décès officielles et sur les chiffres d'incidence.

- les statistiques officielles de causes de décès constituent une importante source d'informations sur l'impact de ces affections sur la santé publique. Il faut toutefois remarquer que dans le passé, ces statistiques sous-estimaient l'impact réel (1). Les chiffres de mortalité fournissent de précieuses informations mais ne donnent qu'une idée partielle de la présence réelle de la pathologie coronaire.
- Dans l'étude de la BIRNH (Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health) qui date du début des années '80, la part en pourcentage de cette pathologie comme cause de décès en Belgique est estimée en moyenne à 13 % chez les hommes et à un peu moins de 11 % chez les femmes (fig. 1).
- Si on examine les chiffres de mortalité pour la Belgique dans une perspective internationale, on constate que, selon les statistiques officielles, la Belgique avec quelques pays méditerranéens, appartient au groupe au taux de décès par cardiopathies coronariennes le plus bas d'Europe (2). Cela s'explique probablement en partie par une sous-estimation de la mortalité dans les statistiques de décès.
- Afin d'avoir une idée complète de l'impact sur la santé publique, il y a lieu de disposer en plus des statistiques de décès, des chiffres d'incidence. En Belgique, ces derniers ne sont disponibles partiellement et par l'étude MONICA Gand-Charleroi. Le projet OMS MONICA (Multinational monitoring of Trends and Determinants in Cardiovasculaire Disease) était une étude standardisée effectuée au niveau mondial concernant l'incidence des maladies coronariennes et concernant la prévalence des facteurs de risques de maladie coronarienne effectuée dans les années '80 et '90 (3). Pour la Belgique, les villes de Charleroi et de Gand ont participé à cette étude.
- L'incidence des accidents coronariens, selon l'étude MONICA, dépend de l'âge et du sexe et apparaît dans la figure 2.
- Un indicateur qui démontre également l'impact de la cause d'un décès sur la santé publique est le "Nombre d'années perdues de vie potentielle". La figure 2 montre cet indicateur (pour la catégorie d'âge 1-74 ans) pour la Flandre au cours de la période 1992-1994. Cet indicateur exprime indirectement dans quelle mesure l'espérance de vie pourrait être augmentée si une cause de mortalité précise était éliminée.
- Il ressort de la figure 2 que le nombre le plus élevé d'années de vie perdues chez les hommes dans ce groupe d'âge est la conséquence d'accidents de la circulation suivis du cancer des poumons et les cardiopathies coronariennes. Chez les femmes, le nombre total d'années de vie perdues pour ce groupe d'âge est globalement moins élevé et les cardiopathies coronariennes viennent après le cancer du sein, les accidents de la circulation et les suicides.

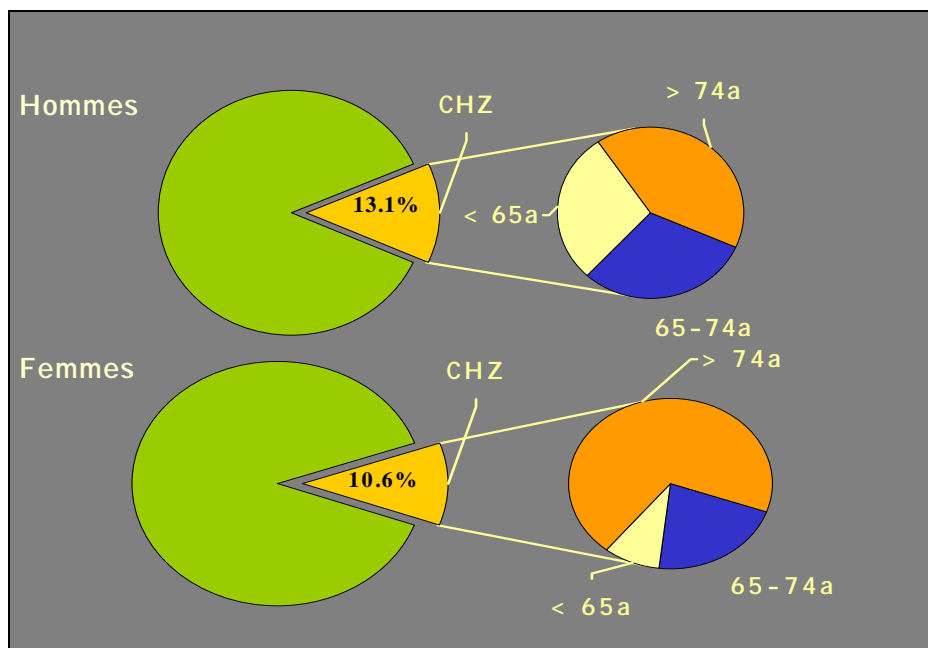


Figure 1 : mortalité proportionnellement due aux cardiopathies coronariennes (CHZ) en Belgique

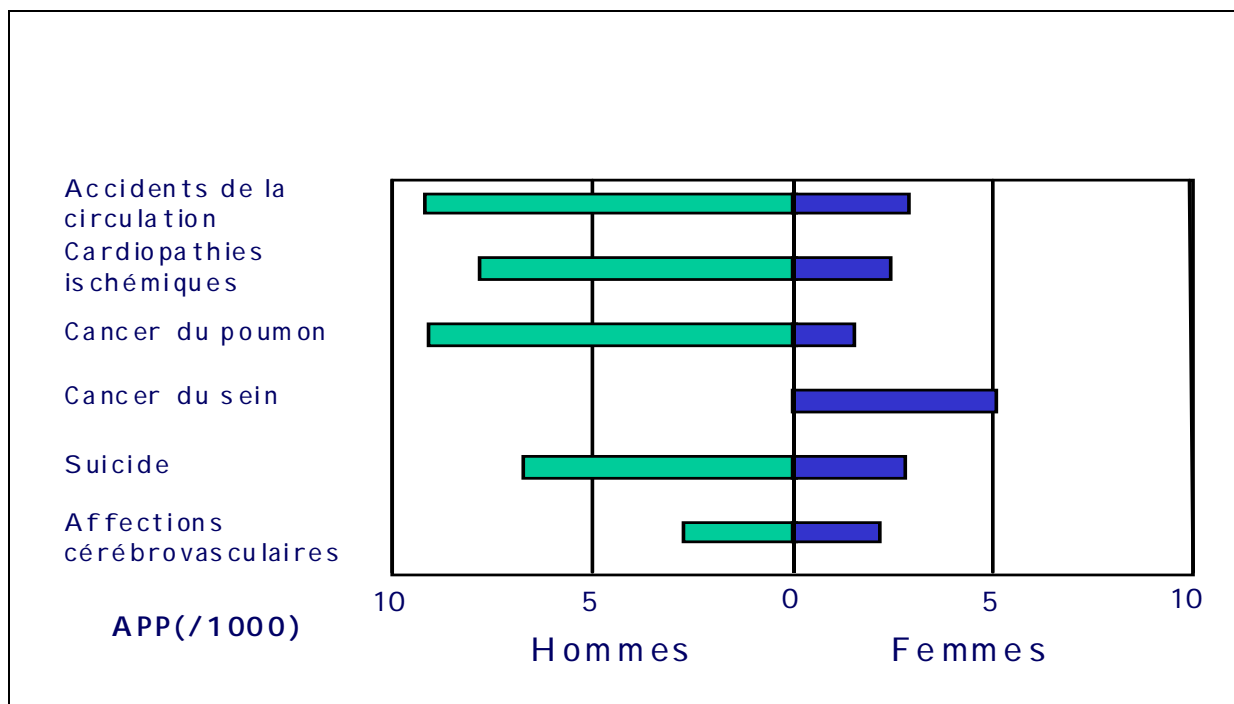


Figure 2 : années de vie potentielles perdues (APP) en région flamande pour le groupe d'âge 1-74 ans (données pour 1992-1994).

2. Quelle est l'évolution des affections cardio-vasculaires au cours des dernières années?

- Après la deuxième guerre mondiale, on a constaté une augmentation de la mortalité coronaire. Depuis les années '70, on a par contre pu constater une diminution graduelle (fig. 3).
- Chez les femmes, l'évolution est similaire mais moins prononcée. Au cours des dernières années, on constate également une diminution de l'évolution des incidents coronaires (basée aussi sur les données de l'étude MONICA).

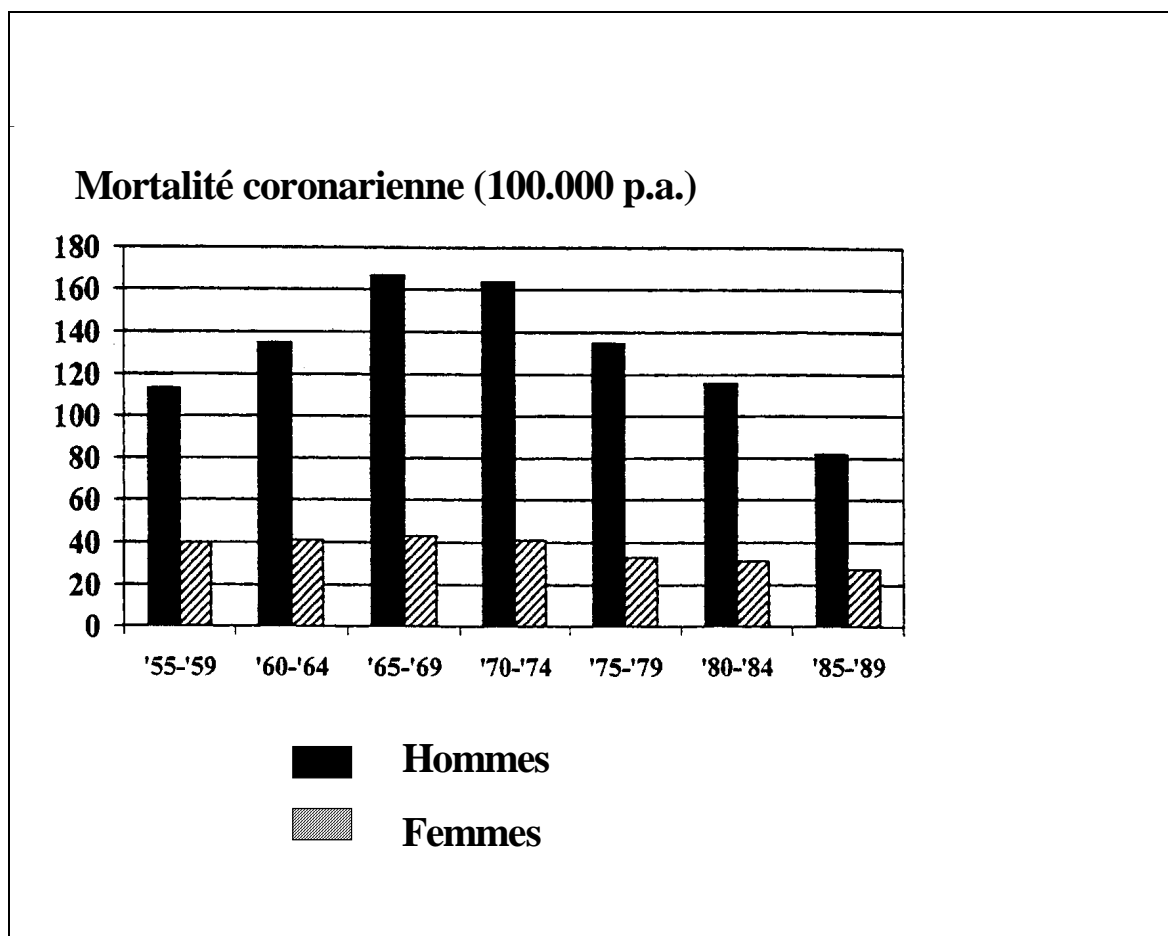


Figure 3 : l'évolution de la mortalité coronarienne en Belgique de 1955 à 1990 chez les hommes et les femmes de 25-64 ans.

3. Existe-t-il des différences Nord - Sud?

On constate ici des différences évidentes entre le Nord et le Sud

- en Wallonie (Charleroi), l'incidence des cardiopathies coronariennes est en moyenne de 50 % plus élevée pour les deux sexes (fig. 4)
- une diminution progressive des incidents coronariens a été constatée à Gand depuis la fin des années '80 tandis qu'à Charleroi, ce phénomène ne s'est manifesté qu'au cours de la seconde partie des années '90.

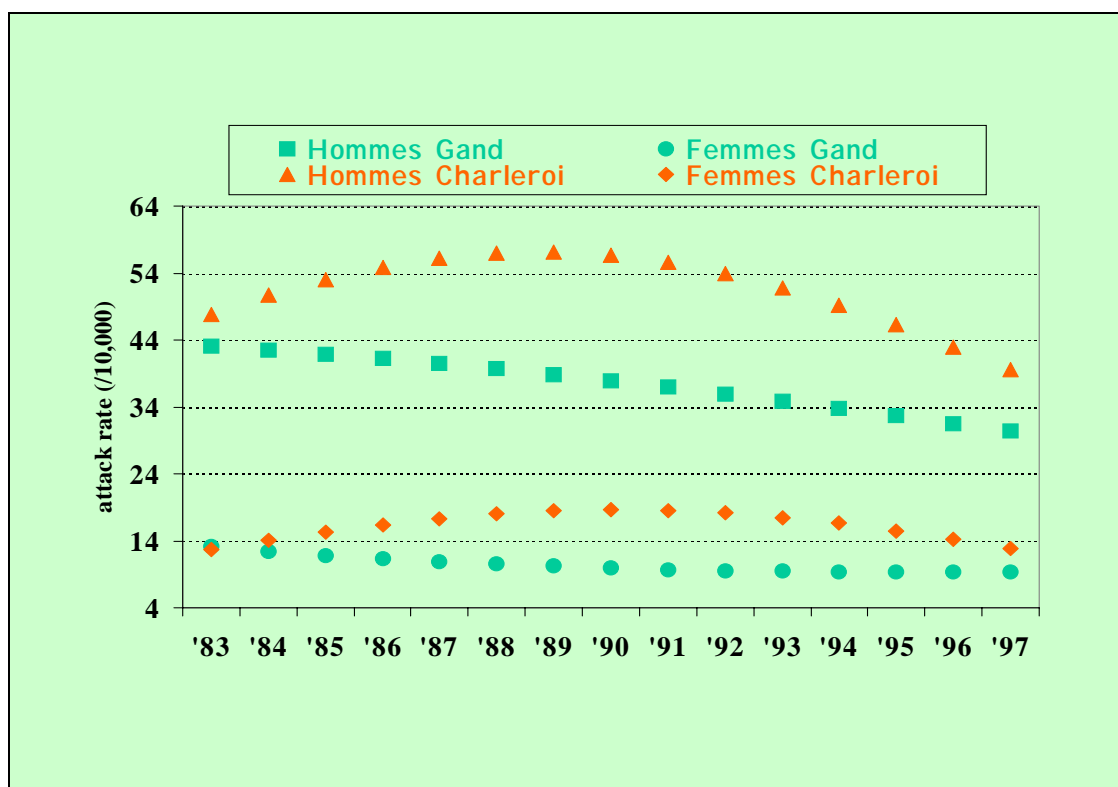


Figure 4 : tendances dans les taux d'infarctus totaux entre 1983 et 1997 chez les hommes et les femmes de 25-69 ans dans la région de Gand et Charleroi.

4. Cette population à risque peut-elle être ventilée par sexe, âge, affections, status social?

- Comme il a déjà été signalé précédemment, l'incidence de cardiopathies coronariennes est **plus élevée chez les hommes que chez les femmes**.
- Par ailleurs, il y a une **augmentation** de cette incidence avec **l'âge** ;
- Il y a toutefois une différence fondamentale dans la différence d'âge entre les deux sexes :
 - alors que plus de la moitié des cas se manifeste avant l'âge de 75 ans chez les hommes,
 - environ trois quarts des cas se manifeste chez les femmes après l'âge de 75 ans.

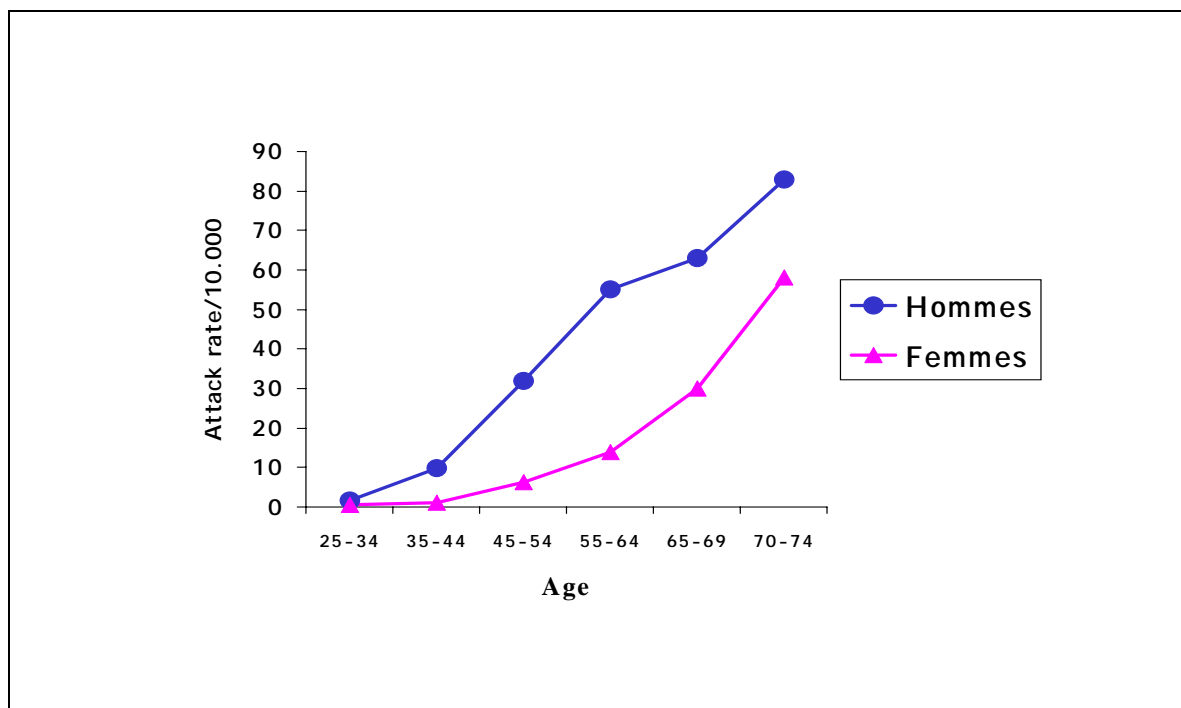


Figure 5 : incidence des événements coronariens aigus par âge et par sexe, Gand, 1998.

- Outre l'âge et le sexe (qui appartiennent aux facteurs de risque non modifiables), il existe une **série d'affections** qui modifient le profil de risque et qui peuvent faire l'objet d'une intervention (facteurs de risque modifiables). Les principales sont :
 - le diabète,
 - l'hypertension,
 - l'hypercholestérolémie,
 - le tabagisme et
 - l'obésité.

- Il faut en outre savoir que l'**anamnèse coronarienne personnelle et familiale** influence également fortement le profil de risque.
- Les données concernant la prévalence de facteurs de risque coronarien ne sont pas enregistrées de façon systématique pour l'ensemble de la population. Le seul examen effectué dans ce contexte jusqu'à ce jour pour l'ensemble du territoire belge, est l'étude BIRNH - Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health (4).
- Cette enquête date toutefois de la première partie des années '80.
- Pour un aperçu des principaux résultats, veuillez consulter le tableau 1 (page 52).
- Quelques conclusions peuvent être tirées des données fragmentaires disponibles :
 - La population belge présente globalement une **très grande prévalence** des **facteurs de risques** coronariens classiques : le tabagisme, l'hypertension artérielle (en hausse) et l'hypercholestérolémie.
 - L'**alimentation** est aussi très **défavorable**.
 - Il ressort des différentes études que le risque coronarien global - évalué sur la base des facteurs de risque - est en moyenne **plus élevé** en **Wallonie** qu'en Flandre. La consommation d'acides saturés et le cholestérol sérique sont plus élevés dans le sud de la Belgique.
 - La prévalence de facteurs de risque coronariens est **plus élevée** dans les **couches de la population socio-économiquement défavorisée**.
 - En ce qui concerne les tendances dans les facteurs de risque, il ressort de la littérature :
 - que la prévalence **d'obésité** augmente particulièrement (5)
 - le tabagisme chez les hommes d'âge moyen a diminué mais augmente à nouveau chez les jeunes. Par ailleurs, la prévalence des fumeurs a considérablement augmenté chez les femmes au cours des dernières décennies
 - en ce qui concerne les **lipides sériques, la tension, l'activité physique et l'alimentation**, il y a trop peu de données disponibles dans notre pays afin de pouvoir étudier les tendances d'une manière fiable.
- Sur la base des considérations précitées et sur la base d'un examen détaillé de la littérature, des recommandations de consensus ont récemment été formulées au sujet de la prévention (tant primaire que secondaire) de cardiopathies coronariennes pour les besoins du clinicien dans sa pratique quotidienne.
 - Ces recommandations de consensus ont vu le jour sur la base d'un Comité d'experts (ledit "Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention") comprenant des représentants des diverses associations européennes (cardiologues, hypertensiologues, lipidologues, comportementalistes, omnipraticiens, etc.) - abrégé dans le texte "Joint Task Force" - et ont été publiées dans la littérature professionnelle internationale et locale (6).
 - La seconde version de ces recommandations a été publiée en 1998. Une troisième version revue est attendue dans le courant de l'année 2003.
 - Le point de départ de base de ce document de consensus réside dans le fait que - lors de la détermination de la stratégie vis-à-vis d'un patient individuel (soit pas de traitement, soit une adaptation du style de vie et/ou un traitement médicamenteux) - il faut toujours partir d'une évaluation du risque individuel absolu estimé sur base des facteurs de risque connus chez le patient concerné.

5. Cette population à risque peut-elle être ventilée en prévention primaire et secondaire?

- Dans la détermination du risque, il a jusqu'à présent toujours été fait une distinction entre la prévention primaire et secondaire, car les personnes qui ont présenté un incident cardiovasculaire se situent dans une classe de risque plus élevée.
- Il est actuellement recommandé de plutôt répartir une population en différents groupes de risque. Le risque exprimé en % donne une évaluation du risque d'incident coronarien aigu fatal ou non à 5 à 10 ans. Les différents tableaux octroient un degré de risque différent (faible, moyen, élevé et extrêmement élevé) aux différents pourcentages de risque. Le "Joint British societies coronary risk prediction chart" fait une distinction entre les pourcentages de risque suivants : faible (< 15 %), moyen (15-20 %), élevé (20-30 %) et extrêmement élevé (> 30 %) à 10 ans.
- Les patients souffrant d'une cardiopathie coronarienne prouvée (prévention secondaire) appartiennent automatiquement au groupe à risque extrêmement élevé (> 20 % à 5 ans ou > 40 % à 10 ans).
- Dans le cas d'une **prévention primaire**, il est conseillé d'effectuer une évaluation du risque en utilisant les tableaux de risque, développés à l'intention du clinicien. Ces tableaux de risque ("coronary risk charts") donnent un aperçu visuel du risque absolu et peuvent être utilisés d'une manière simple et explicite dans la pratique clinique journalière. Nous marquons notre préférence pour l'utilisation du "Joint British societies coronary risk prediction chart".
- Les algorithmes qui sont à la base de ces tableaux de risque trouvent leur origine dans l'analyse de l'examen épidémiologique prospectif à grande échelle, à savoir la "Framingham Heart Study".

6. Quelle est l'ampleur des populations qui peuvent prétendre en Belgique au traitement par substances hypolipémiantes?

- Sur la base de l'arbre de décision et des données épidémiologiques existantes concernant la prévalence des maladies coronariennes et des facteurs de risque coronarien en Belgique, il est possible d'effectuer une évaluation approximative du nombre d'individus qui peuvent prétendre à un traitement par hypolipémiants.
- L'analyse du nombre de personnes en Belgique qui, selon les recommandations du second Joint Task Force (cf. plus haut), entrent en considération pour une médication réductrice du taux de cholestérol, la comparaison avec le nombre qui entre en considération sur la base des normes actuellement en vigueur pour le remboursement de ces moyens et l'impact estimé sur le budget de la sécurité sociale dans notre pays, ont été publiés in extenso dans un récent article du Tijdschrift voor Geneeskunde (7). Voici un résumé succinct des principaux éléments de l'analyse, adapté aux conclusions du jury de cette conférence de consensus.
- Le point de départ de ces calculs est formé par l'enregistrement de données à un moment précis, comprenant le plus grand nombre de données et en outre le seul à être représentatif au niveau national et épidémiologique et lequel reprend tous les éléments nécessaires à ces analyses, disponible au niveau individuel - à savoir l'étude BIRNH (Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health). Cette étude a été effectuée au cours de la première moitié des années '80 grâce à la collaboration de quatre universités. Une série de questionnaires (entre autres concernant le mode de vie) et quelques examens biocliniques (entre autres la détermination des lipides sériques par un laboratoire standardisé et une prise de la tension artérielle standardisée) (8) ont été pratiqués chez plus de 11.000 individus de 25-74 ans (recrutés au hasard dans les listes des électeurs de 170 communes belges).

On peut répartir les populations qui entrent éventuellement en considération pour un traitement à base d'hypolipémiants en trois groupes qui peuvent être examinés séparément : l'hyperlipidémie familiale, la prévention primaire et la prévention secondaire.

L'hyperlipidémie familiale

- les individus avec une forme de dyslipidémie "familiale, héréditaire" : d'une part ce groupe de patients occupe une place à part au sein de la discussion concernant les stratégies de traitement; ils font en outre l'objet d'un traitement lipidologique spécialisé et d'un follow-up; la nécessité d'une intervention hypolipémiante n'est pas contestée au sein du monde médical.
- La prévalence de cette affection s'élève environ à 1/500, ce qui représente en Belgique quelques 20.000 individus.
- Le jury estime qu'il serait positif que des efforts soient faits afin d'atteindre le plus possible ce groupe et espère qu'au moins 80 % de ces personnes au "risque extrêmement élevé" pourra être soignées de façon adéquate.

Prévention secondaire

Estimation du nombre de personnes qui entrent en considération pour le traitement à base de médicaments hypolipémiants dans la prévention secondaire :

- D'après les recommandations des Joint Task Forces, tous les patients ayant des antécédents médicaux connus de coronaropathie athéroscléreuse clinique manifeste sont considérés comme à haut risque et par conséquent soignés avec des médicaments hypolipémiants si le taux de cholestérol sérique total est supérieur à 190 mg/dl (ou 5 mmol/l) et/ou si le taux LDL est supérieur à 115 mg/dl (ou 3 mmol/l) et si les interventions visant à améliorer le style de vie n'ont apporté aucune amélioration dans un délai raisonnable.
- D'après le consensus du jury, basé sur les conclusions de la recherche dans la littérature et de l'avis des experts il ne faut pas tenir compte - dans ce groupe de population - des taux initiaux de lipides et il faut toujours traiter le patient. Ce consensus est confirmé par l'étude HPS le 6 juillet 2002 dans "The Lancet".
- La prévalence évaluée et le nombre estimé de personnes qui ont des antécédents de coronaropathie (sur la base des extrapolations des constatations du BIRNH par rapport à la population totale) sont indiqués dans le tableau 1, répartis par sexe et âge.
- Pour le groupe d'âge 75-84 ans (non représenté dans l'étude BIRNH) une évaluation a été effectuée à l'aide de chiffres issus d'une enquête complémentaire de l'étude BIRNH auprès d'une population plus âgée et sur la base des chiffres publiés provenant d'une enquête longitudinale concernant l'évolution des taux de cholestérol sérique à un âge plus élevé.
- **Le groupe d'âge jusqu'à 84 ans, est évalué à 181.711 hommes et 96.619 femmes soit 278.330 individus nonobstant le taux de cholestérol.**
- Le jury espère, grâce à un traitement maximum de ce groupe à risque élevé, sauver un grand nombre d'années de vie. En accord avec L. Annemans e. a. (7), le jury estime que traiter 60 % de patients serait un succès.
- D'un point de vue critique, il doit être tenu compte des remarques suivantes :
 - L'étude BIRNH a presque 20 ans. Il est difficile d'évaluer si entre-temps la prévalence a augmenté ou diminué (incidence diminuée versus augmentation du vieillissement de la population).

- La participation à l'étude BIRNH était plutôt faible. On suppose avoir obtenu une sous-évaluation de la prévalence réelle puisque dans l'enquête au sein de la population, la non-participation sélective est admise dans les sous-groupes de la population ayant un comportement à risque plus prononcé.
 - La prévalence de la maladie coronarienne a été évaluée sur la base de données rapportée par le patient lui-même.
 - Il a été tenu uniquement compte de la maladie coronarienne.
- Bien qu'il s'agisse d'une spéculation, on peut raisonnablement admettre, sur la base de ces considérations critiques, que le nombre estimé de patients candidats à une médication hypolipidémiante en prévention secondaire est plutôt sous-évalué par rapport la réalité.

Prévention primaire

Évaluation du nombre de personnes candidates à un traitement par médicaments hypolipidémiants en première prévention :

- Les patients présentant un risque coronaire global important et un taux de cholestérol sérique total supérieur à 190 mg/dl (ou 5 mmol/l) et/ou un taux de cholestérol LDL supérieur à 115 mg/dl (ou 3 mmol/l) et qui après avoir fait des efforts poussés et des efforts au niveau professionnel ne redescendent pas sous ces seuils, doivent, d'après les directives du Joint Task Force être soignés avec des médicaments hypolipidémiants.
- Sur la base des chiffres de l'étude BIRNH et des données NIS, le nombre d'individus qui dans notre pays risquent un incident coronarien majeur est calculé et réparti comme suit - dans le tableau 5 de l'article de L. Annemans e. a. (7) - pour la catégorie d'âge de 35 à 74/84 ans :

| Age | Population | RISQUE d'incident coronarien majeur | | |
|--------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | ≥ 15 % à 10 ans | ≥ 20 % - 10 ans | ≥ 30 % - 10 ans |
| 35 – 74 ans | 4.953484 | 1.297.228 | 752.566 | 220.479 |
| 35 – 84 ans | 5.485.543 | 1.739.963 | 974.763 | 353.714 |

Les auteurs font remarquer que seules les personnes sans antécédents de maladie coronarienne ont été prises en considération pour ces calculs.

- Le jury constate qu'il ressort des chiffres IMS (7) que seulement 20 % du groupe total qui entre actuellement potentiellement en considération pour un traitement (cholestérol > 250 mg/dl ou 6,5 mmol/l), prennent des médicaments hypolipidémiants. Le jury espère que ce nombre augmentera au sein du groupe à risque élevé en prévention primaire jusqu'à par exemple 30 %.
 - Dans le groupe avec un risque ≥ 30 % à 10 ans, cela signifierait 353.714 x 30 % soit 104.114 individus.
 - Dans le groupe avec un risque ≥ 20 % sur 10 ans, cela signifierait 974.763 x 30 % soit 292.429 individus.
 - Si on admet qu'au sein de ce groupe, on n'atteindra que 20 % cela signifie 194.952 individus.

- En commentaire critique, il faut à nouveau prendre les remarques suivantes en considération :
 - L'étude BIRNH a presque 20 ans. Il est difficile d'évaluer si entre-temps la prévalence a augmenté ou diminué (incidence diminuée versus augmentation du vieillissement de la population).
 - La participation à l'étude BIRNH était plutôt faible. On suppose avoir obtenu une sous-évaluation de la prévalence réelle puisque dans l'enquête au sein de la population, la non-participation sélective est admise dans les sous-groupes de la population ayant un comportement à risque plus prononcé.
 - La prévalence de la maladie coronarienne a été évaluée sur la base de données rapportée par le patient.
 - Il a été tenu uniquement compte de la maladie coronarienne.
 - On part d'une certaine portée comme c'était le cas avec les anciens critères de remboursement. Il n'est pas possible d'affirmer avec certitude que le phénomène se reproduira avec les nouvelles directives.

Références

1. De Henauw S, de Smet P, Aelvoet W, Kornitzer M, De Backer G. Misclassification of coronary heart disease in mortality statistics. Evidence from the WHO-MONICA Ghent - Charleroi study in Belgium. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:513-19.
2. De Henauw S, De Backer G. Coronair lijden in België. *Tijdschr voor Geneesk*,1995;51(23):1607-16.
3. De Henauw S. Trends and regional differences in coronary heart disease incidence and risk factors in Belgium. Main findings from the WHO-MONICA Ghent-Charleroi study. March 2000. ISBN 90-804088-6-7
4. Kornitzer M, Bara L. Differences between north and south in coronary risk factors, food habits and mortality in Belgium. *Acta Cardiol* 1989;44:145-55.
5. Stam-Moraga MC, Kolanowski J, Dramaix M, De Henauw S, De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Trends in the prevalence of obesity among Belgian men at work, 1977-1992. *Int J Obes*, 1998;22:988-992
6. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. on behalf of the Task Force. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
7. Annemans L, De Backer G, De Bacquer D et al. Preventie van coronaire aandoeningen in België: kostprijs van statines. *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2001;57:943-51.
8. De Backer G. Regional differences in dietary habits, coronary risk factors and mortality rates in Belgium Design and Methodology. *Acta Cardiol* 1984;39:285-92.

Tableau 1. Prévalence (%) de maladies coronaires dans l'étude BIRNH et extrapolation du nombre de personnes, qui en Belgique pourraient recevoir des médicaments hypolipidémiants.

| Age | Prévalence (%) | | Nombre estimé (%) | | |
|-------|----------------|--------|-------------------|--------|---------|
| | Hommes | Femmes | Hommes | Femmes | Total |
| 35-44 | 0.6 | 0.4 | 3.815 | 2.486 | 6.301 |
| 45-54 | 3.3 | 1.1 | 18.147 | 5.936 | 24.083 |
| 55-64 | 9.1 | 3.4 | 36.858 | 14.421 | 51.279 |
| 65-74 | 12.8 | 5.6 | 45.330 | 24.213 | 69.543 |
| 75-84 | 25.7 | 11.4 | 41.220 | 30.240 | 71.460 |
| 35-84 | | | 145.370 | 77.296 | 222.666 |

Tableau 2. Prévalence du risque coronarien global par rapport à certaines valeurs limites basées sur les données BIRNH chez les hommes et les femmes entre 35 et 74 ans.

| Age | ≥ 15% à 10 ans | | ≥ 20% à 10 ans | | ≥ 30% à 10 ans | |
|-------|----------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|
| | Homme | Femme | Homme | Femme | Homme | Femme |
| 35-44 | 5.7 | 0.3 | 1.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 45-54 | 34.6 | 2.8 | 14.1 | 0.4 | 1.6 | 0.0 |
| 55-64 | 69.2 | 14.6 | 45.3 | 3.6 | 10.8 | 0.3 |
| 65-74 | 91.4 | 29.7 | 76.6 | 9.9 | 34.0 | 0.5 |

QUESTION 5: Quel médicament pour qui? Que nous apprennent les études cliniques? (partie 1)

- **Quels paramètres devraient-elles évaluer?**
- **Pour la prévention du risque coronarien, cérébrovasculaire et artériel périphérique?**
- **Quels sont les "end-points" sévères importants? Infarctus du myocarde aigu fatal et non fatal? Interventions de revascularisation? Hospitalisations? Mortalité totale? NNT?**
- **Quels sont les résultats des études?**
- **Différences au sein de la population? Hommes, femmes, personnes âgées, diabétiques?**
- **Différences entre les médications utilisées?**
- **Différences entre la prévention primaire et secondaire?**

Dans ce chapitre sont discutées les Etudes cliniques randomisées relatives aux médicaments hypolipidémiants, les "end-points" de ces études en termes d'événements, ainsi que les conclusions qui peuvent en être tirées.

L'évolution des lésions artérioscléreuses par des techniques d'imagerie médicale ne semble pas être très prédictive de nouveaux accidents cardiovasculaires.

Il est utile de préciser quelques notions:

- Réduction du risque relatif (RRR): le pourcentage selon lequel le risque diminue par rapport à un certain end-point à atteindre dans le groupe traité par rapport au groupe non traité.
- Différence de risque absolu (DRA): la différence exprimée en pourcent du nombre de patients qui ont atteint un end-point entre le groupe traité et le groupe non traité.
- Nombre de sujets à traiter (NST) (Number needed to treat NNT): le nombre de patients qu'il y a lieu de traiter pour éviter que l'un d'entre eux n'atteigne un end-point.
- Chance de bonne santé (CBS): préserver la chance de ne pas atteindre un end-point lorsque l'on compare le groupe traité avec le groupe non traité.

Les end-points des différentes études cliniques ne sont pas tout à fait identiques; cependant, les principaux sont: la mortalité coronaire, l'apparition de nouveaux incidents coronaires (infarctus du myocarde, nécessité d'intervention: CABG, PTCA), l'hospitalisation pour angine de poitrine instable ou une combinaison de plusieurs de ces end-points et de la mortalité totale.

Dans certaines études, l'incidence de l'AVC et des affections vasculaires périphériques apparaissent également comme end-points.

Une distinction est faite entre la prévention primaire et secondaire.

Dans le cas de la prévention primaire, il s'agit de prévenir les incidents coronaires et éventuellement vasculaires chez les patients sans antécédents cardiovasculaires.

En prévention secondaire sont traités des patients qui ont déjà souffert d'un infarctus du myocarde (ou d'angine de poitrine). Récemment, dans deux études, la notion de prévention secondaire a été étendue aux patients qui avaient subi une intervention coronaire (CABG, PTCA) et qui avaient une maladie cérébro-vasculaire ou artérielle périphérique.

Un groupe particulier est constitué de patients diabétiques sans complication cardiovasculaire, qui présentent un risque cardiovasculaire qui peut être considéré comme équivalent à celui des patients traités en prévention secondaire.

1. Etudes avec des statines

En ce qui concerne les statines, 5 études avaient été publiées lorsque s'est tenue la réunion de consensus. Deux études concernaient la prévention primaire (WOSCOPS et AFCAPS-TexCAPS) et 3 études concernaient la prévention secondaire (4S, LIPID et CARE). Ces études ne présentaient pas de stratification supplémentaire du profil de risque (hypertension, diabète, tabagisme etc.) des patients étudiés. Dans certaines études, certains facteurs de risque étaient des critères d'exclusion. Il y a eu des analyses posthoc de certains groupes à risque.

Les données de ces études figurent dans les tableaux annexés.

Dans les études WOSCOPS et 4S le taux de cholestérol initial était fortement élevé. Dans les études AFCAPS-TexCAPS, CARE et LIPID, il était modérément élevé.

| | WOSCOPS (1) | | AFCAPS TexCAPS (2) | |
|------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | Ecosse | | Texas (USA) | |
| Intervention | pravastatine (40 mg) | | lovastatine (20-40 mg.) | |
| Durée (années) | 4.9 | | 5.2 | |
| N | 6595 | | 6605 | |
| facteurs de risque | | | | |
| - % hommes | 100 | | 84.9 | |
| - âge | 45-64 | | 45-73 | |
| - hypertension art. | 15% | | 20.5% | |
| - diabète | 1% | | 2.3% | |
| - fumeurs | 44% | | 12.3% | |
| - maladie coronaire initiale | 5% | | 0% | |
| Chol. tot. mg%(+/-SD) | 272(+/-17) | | 228(+/-28) | |
| HDL chol.mg%(+/-SD) | 44(+/-9) | | 38(+/-8) | |
| LDL chol.mg%(+/-SD) | 192(+/-17) | | 156(+/-25) | |
| | placebo | intervention | placebo | intervention |
| | 3293 | 3302 | 3301 | 3304 |
| but primaire* | 248 (7.5%) | 174 (5.2%) | 183 (5.5%) | 116 (3.5%) |
| DRA | 2.2% | | 2 | |
| RRR (p,95%IC) | 30.7%, p<0.001,IC(17-43) | | 36.7% | |
| NST | 45 | | 50 | |
| CBS | 92.5% ->94.7% | | 94.5%->96.5% | |
| but secondaire** | | | 95 (2.9%) | 57(1.7%) |
| DRA | | | 1.2 | |
| RRR | | | 42% | |
| NST | | | 84 | |
| CBS | | | 97.1->98.8 | |
| mortalité totale | 135 (4.1%) | 106 (3.2%) | 77 (2.3%) | 80 (2.4%) |
| DRA | 0.9% | | 0,1% | |
| RRR | 22.0%, p:0.051, IC(0-40) | | NS | |
| NST | 111 | | NS | |
| CBS | 95.9->96.8 | | NS | |

* définition critère d'évaluation primaire (primary endpoint) WOSCOPS: les investigateurs donnent 4 buts primaires différents ; pour le tableau ont été choisis: infarctus myocardique non-fatal et décès par maladie coronaire. Dans AFCAPS TexCAPS le but primaire était : infarctus myocardique fatal et non-fatal, angor instable et mort subite par arrêt cardiaque.

** A des fins de comparaison il a été retenu pour l'étude AFCAPS TexCAPS, un critère d'évaluation secondaire défini comme infarctus myocardique fatal et non fatal.

| | 4S | | CARE | | LIPID | | |
|--|-------------------------|--------------|----------------------|--------------|-----------------------------|--------------|------|
| | Scandinavie | | Canada USA | | Australie, Nouvelle Zelande | | |
| intervention | simvastatine (20-40 mg) | | pravastatine (40 mg) | | pravastatine (40 mg) | | |
| Durée | 5.4 ans | | 5ans | | 6.1 ans | | |
| N | 4444 | | 4159 | | 9014 | | |
| facteurs de risque | | | | | | | |
| % hommes | 81.4% | | 86% | | 83% | | |
| âge | 35-70 | | 21-75 | | 31-75 | | |
| hypertension art. | 26% | | 42.5% | | 37% | | |
| diabète | 4.5% | | 15% | | 9% | | |
| fumeurs | 26% | | 21% | | 10% | | |
| maladie coronaire initiale | 100% | | 100% | | 100% | | |
| chol tot mg% | 260 (+/-25) | | 209(+/-17) | | 218(196-240) | | |
| HDL chol | 46(+/-11) | | 39(+/-9) | | 36(31-42) | | |
| LDL chol | 189(+/-25) | | 139(+/-15) | | 150(131-170) | | |
| | placebo | intervention | placebo | intervention | placebo | intervention | |
| | 222 | 3 | 2221 | 2078 | 2081 | 4502 | 4512 |
| but primaire : infarctus myocardique fatal/non fatal | 811 | 542 | 274 | 212 | 715 | 557 | |
| | 36.4% | 24.3 | 13.2% | 10.2% | 15.9% | 12.3% | |
| DRA | 10.1% | | 3% | | 3.6% | | |
| RRR(p,IC) | 33%(IC:20-34) | | 24%,p=0.003,IC(9-36) | | 24%, p<0.001,IC(15-32) | | |
| NST | 10 | | 33 | | 28 | | |
| CBS | 63.6->75.7 | | 86.8%->89.6% | | 84.1%->87.7% | | |
| mortalité totale* | 256 | 182 | 196 | 180 | 633 | 498 | |
| | 11.5% | 8.2% | 9.4% | 8.6% | 14.1% | 11% | |
| DRA | 3.3% | | 0.8 | | 3.1% | | |
| RRR(p,IC) | 28.9% | | NS | | 22%, p<0.001, IC(13-31) | | |
| NST | 30 | | NS | | 32 | | |
| CBS | 88.5%->91.8% | | | | 85.9%->89% | | |

Toutes ces études démontrent une réduction significative de 24 à 36,7% du risque relatif d'incidents coronaires. La différence de risque absolu est plus grande en prévention secondaire chez les patients avec un taux initial de cholestérol élevé (4S). En prévention secondaire chez les patients avec un taux initial de cholestérol modéré (LIPID, CARE), la différence de risque absolu est intermédiaire; en prévention primaire (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS), cette différence est la moins élevée.

Les études 4S et LIPID ont montré une réduction significative de la mortalité totale. Dans les études CARE, WOSCOPS et AFCAPS/TexCAPS, le seuil de signification n'est pas atteint.

Au moment de la réunion de consensus, les données de la Heart Protection Study (HPS) étaient déjà connues; cependant, elles n'avaient pas encore été publiées. Ceci a été fait entre-temps. Cette étude portait sur 20.536 participants, dont 5.082 femmes. Ce nombre est plus représentatif que dans les études précédentes. Ces dernières n'incluaient que des patients âgés de 70 à 75 ans. Dans la présente étude ont été inclus les patients jusqu'à 80 ans. Il s'agissait tant d'une étude de prévention secondaire au sens plus large (maladies coronaires, cérébro-vasculaires et artérielles périphériques) que d'une étude de prévention primaire chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé (patients diabétiques et hommes de plus de 65 ans souffrant d'hypertension). Des patients avec un faible taux de cholestérol ont également participé à cette étude (taux de cholestérol total à partir de 135 mg/dl). Une réduction significative de la mortalité coronaire et totale a pu être démontrée dans tous les sous-groupes, ainsi qu'une réduction des incidents coronaires, des AVC et des interventions cardiaques ou d'autres interventions de revascularisation. Dans cette étude, les end-points sont donc étendus aux incidents non coronaires majeurs. Le taux de cholestérol initial n'a donc joué aucun rôle dans la réduction du risque relatif.

Entre-temps, l'étude LIPS conduite avec la fluvastatine en prévention secondaire, a démontré une réduction de risque comparable avec celle constatée dans les études précédentes en ce qui concerne l'incidence d'événements cardiaques majeurs chez les patients ayant subi une intervention coronaire percutanée (22%).

Il ressort de ces études une réduction de risque relatif de même importance dans les différentes sous-populations. Le sexe ne semble jouer aucun rôle dans la réduction du risque relatif, et l'âge non plus. Le risque absolu augmente avec l'âge et est clairement plus élevé pour les hommes que pour les femmes. Dans les études 4S et LIPS, une réduction plus forte du risque relatif apparaît chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques. Dans les autres études avec statine, la réduction du risque relatif chez les patients diabétiques est au moins aussi importante. La réduction de risque est égale, en présence ou non d'hypertension. Les fumeurs profitent au moins de manière égale que les non fumeurs d'un traitement par statine.

Dans ces études à long terme, les effets d'un traitement par statine sont constatés après une période allant de 6 à 18 mois.

A ce jour, aucune étude contrôlée randomisée en double aveugle à long terme concernant l'atorvastatine n'a été publiée. Il existe bien une étude de 16 semaines après un infarctus du myocarde aigu, appelée MIRACL. Elle ne montre pas de réduction significative de la mortalité, de l'infarctus du myocarde fatal ni de l'incidence de l'arrêt cardiaque ou de la réanimation. Elle présentait bien une différence significative au niveau de l'ischémie du myocarde symptomatique et de l'AVC fatal et non fatal, ainsi que des end-points combinés.

Une comparaison de l'efficacité des différentes statines n'est pas possible sur la base de ces études.

L'effet des statines est en premier lieu imputé à une réduction du cholestérol LDL. Une légère augmentation du cholestérol HDL peut également jouer un rôle.

Dans les études à long terme, la diminution moyenne du cholestérol LDL aux doses utilisées se situe entre 22 et 38%. Selon une méta-analyse du Prof. Heller, lors d'une réduction d'une telle importance, il existe une relation entre le pourcentage de réduction du cholestérol LDL et la réduction du risque cardiovasculaire. Actuellement, il n'est pas encore clair de savoir si une réduction plus prononcée du cholestérol LDL peut contribuer à la poursuite de la réduction du risque cardiovasculaire à long terme. Une analyse posthoc des études Care et WOSCOPS a conclu qu'il n'existe pas de gain supplémentaire lors d'une réduction du cholestérol LDL sous les 125 mg/dl (3,24 mmol/l). De l'étude 4S, il a été conclu qu'il existe une relation presque linéaire entre le taux de cholestérol LDL sous traitement et le risque cardiovasculaire pour les taux de cholestérol entre 85 mg/dl (2,2 mmol/l) et 247 mg/dl (6,4 mmol/l). L'HPS a démontré que dans le cas d'une faible valeur de départ, une réduction supplémentaire du cholestérol LDL, de 97 mg/dl par exemple (2,51 mmol/l) à 65 mg/dl (1,68 mmol/l), peut se faire de manière tout aussi sûre et efficace que dans le cas d'une valeur de départ élevée. La diminution du risque cardiovasculaire est indépendante de la valeur de départ faible ou élevée du cholestérol LDL ou des triglycérides.

Des effets pléiotropes des statines sur d'autres facteurs dans l'apparition d'artériosclérose, comme la fonction endothéliale, la stabilité des plaques, l'oxydation du LDL, les facteurs inflammatoires et autres sont possibles, mais leur rôle in vivo n'est pas bien documenté.

La plupart des données montrent que la réduction du risque relatif est comparable pour toutes les valeurs de départ du cholestérol total et LDL. C'est pour cette raison qu'il ne paraît pas possible ni utile de fixer une valeur plancher à partir de laquelle le patient sera traité. Dans ce cas, le risque cardiovasculaire absolu est déterminant. Le risque absolu détermine le nombre de patients (NNT) qu'il faut traiter pour prévenir un seul accident cardiovasculaire. Il est clair que le risque absolu est le plus élevé dans le cas d'une prévention secondaire au sens large. Dans ce cas, les patients diabétiques de type 1 et 2 peuvent presque être mis sur le même pied que les patients en prévention secondaire. Un traitement qui vise à réduire le taux de cholestérol prend tout son sens dans ce cas, indépendamment des valeurs initiales du cholestérol.

En plus de la dyslipidémie, les autres facteurs de risque sont l'âge, l'hypertension et le tabagisme. Les tableaux et formules de risque permettent de calculer le risque à 5 ou 10 ans, et sur cette base, de décider de l'opportunité d'un traitement.

Il semble également difficile de fixer une valeur cible pour le cholestérol total et LDL sous traitement. Dans la plupart des études à long terme, une dose fixe de statine a été utilisée avec une diminution comparable du cholestérol LDL et qu'un effet a été observé également dans le cas de valeurs de départ faibles de cholestérol.

En ce qui concerne les doses, dans toutes les études avec pravastatine (LIPID, CARE) une dose de 40 mg a été utilisée.

Dans l'étude 4S avec simvastatine, on a commencé avec une dose de 20 mg par jour, et cette dose a été augmentée à 40 mg par jour si bien que le cholestérol total est resté supérieur à 190mg/dl (4.92 mmol/l). Dans l'étude HPS, une dose de 40 mg de simvastatine a systématiquement été utilisée.

Dans l'étude avec lovastatine (AFCAPS/TexCAPS), produit non disponible sur le marché belge, on a commencé avec 20 mg par jour, pour arriver à 40 mg si bien que le cholestérol LDL est resté supérieur à 110 mg/dl (5.82 mmol/l).

Dans l'étude avec fluvastatine (LIPS), la dose utilisée est de 80 mg.

Les doses utilisées dans les études peuvent être recommandées dans la pratique clinique.

Dans l'étude MIRACL, une dose de 80 mg d'atorvastatine a été utilisée. A cette dose s'est produite une incidence significativement plus élevée d'anomalies hépatiques (2,5%). Actuellement, il n'est pas évident de définir les doses les plus appropriées à long terme. En règle générale, une dose de 10 mg

est suffisante pour atteindre une réduction du cholestérol LDL comparable à celle des études à long terme (voir tableau en annexe). C'est également la dose qui est utilisée dans l'étude ASCOT, effectuée chez des patients hypertendus avec un cholestérol total de moins de 250 mg/dl (6.48 mmol/l) et trois facteurs de risque cardiovasculaire au moins, et qui vient d'être clôturée prématurément parce qu'elle a atteint des différences significatives au niveau des end-points infarctus fatal et non fatal et AVC. Ceci a été communiqué le 11 octobre 2002 par la firme concernée. Les données définitives ne sont pas encore disponibles.

Tableau: comparaison de l'efficacité sur la diminution du cholestérol LDL des différentes statines. (1)

| Réduction moyenne du LDL en % | | | | | |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| dose en mg | 5 | 10 | 20 | 40 | 80 |
| atorvastatine | | -41 | -44 | -50 | -61 |
| fluvastatine | | -15 | -22 | -27 | -34 |
| pravastatine | | -22 | -25 | -30 | |
| simvastatine | -23 | -28 | -34 | -41 | |

1. Dujovne C.A. New lipid lowering drugs and new effects of old drugs. Current opinion in Lipidology 1997;8:362-368.

2. Fibrates

En ce qui concerne les fibrates, nous disposons de deux études de prévention primaire: l'étude coopérative de l'OMS avec clofibrate et la Helsinki Heart Study (HHS) avec gemfibrozil. Aucun des deux produits n'est actuellement disponible sur le marché belge.

Dans l'étude avec clofibrate, menée dans les années 70, il était constaté une réduction de l'infarctus du myocarde, mais pas de la mortalité coronaire, ainsi qu'une mortalité accrue de manière inexplicable pour des causes non cardiaques de 47%.

Dans l'étude HHS, portant sur une population exclusivement masculine, une réduction significative du nombre d'incidents coronaires de 34% a été observée. La réduction de la mortalité coronaire était de 26% mais non significative. La réduction était comparable à celle atteinte dans l'étude WOSCOPS. Il existait une augmentation non significative de la mortalité totale de 2%. Dans cette étude, la valeur de départ du cholestérol total était de 289 mg/dl (7.49 mmol/l) et du cholestérol HDL de 47 mg/dl (1.22 mmol/l). Chez les patients diabétiques et les patients avec un taux de triglycérides élevé et un taux de cholestérol HDL faible, la réduction du nombre d'incidents coronaires était pratiquement double que dans l'ensemble de la population traitée.

Pour la prévention secondaire, nous disposons des données de VA-HIT (Veterans Administration HDL Intervention Trial) avec le gemfibrozil et de BIP (Bézafrate Infarction Prevention).

La première étude (VA-HIT) concernait des patients masculins avec un cholestérol total et LDL normal et un HDL bas (moyenne: 32 mg/dl - 0.83 mmol/l). 25% de patients de l'étude étaient diabétiques. La mortalité coronaire et l'infarctus du myocarde non fatal ont diminué de manière significative de 22%. Ces chiffres sont globalement comparables à ceux des études CARE et LIPID. Il existait également une réduction de 27% des cas d'AVC. La mortalité totale n'était pas significativement modifiée. Une relation a été établie entre l'augmentation du cholestérol HDL et la diminution du risque de mortalité (pour une augmentation du cholestérol HDL de 1%, diminution du risque de mortalité de 3%). Cet effet a été constaté pour une augmentation de cholestérol HDL jusqu'à 40 mg/dl et était indépendante du cholestérol LDL et des triglycérides.

La seconde étude (BIP) concernait également une population exclusivement masculine avec un cholestérol moyen de 212 mg/dl (5.49 mmol/l) et un cholestérol HDL moyen de 34 mg/dl (0.88 mmol/l). La réduction des incidents cardiovasculaires et de la mortalité globale n'était pas significative. Il est possible que cela soit dû à un risque initial plus faible que dans l'étude VA-HIT. On observait cependant une réduction significative des end-points primaires chez les patients avec un taux de triglycérides initial de plus de 200 mg/dl (2.26 mmol/l).

Il n'est pas évident que les effets du gemfibrozil et du bézafibrate soient extrapolables aux autres fibrates.

Les fibrates pourraient être utiles aux patients avec un taux faible de HDL (<40 mg/dl, 1.04 mmol/l) et/ou un taux augmenté de triglycérides lors d'une prise de sang à jeun (>200 mg/dl, 2.26 mmol/l) ou une hyperlipidémie combinée avec augmentation du VLDL, surtout si cette forme de dyslipidémie apparaît dans le contexte d'un patient diabétique de type 2.

Les fibrates peuvent également être prescrit en première intention lors d'une intolérance aux statines.

3. Acide nicotinique

Aucune ECR disponible pour l'acide nicotinique ou ses dérivés en monothérapie ne met en évidence de différence significative par rapport au placebo.

4. Résines

La cholestyramine a été étudiée dans l'étude Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, à une dose de 24 grammes par jour. Le nombre de patients étudiés était de 3.806, exclusivement masculins. Ils ont été suivis pendant 7,4 ans en moyenne. Le taux de cholestérol total initial était de 292 mg/dl (7.56 mmol/l) et celui du cholestérol LDL de 216 mg/l (5.59 mmol/l). La réduction du cholestérol LDL dans le groupe traité était de 20,3%. Il y avait une réduction non-significative de la mortalité coronaire de 24% et une réduction significative des infarctus cardiaques non fatals de 19%. Le risque absolu sur les end-points primaires passait de 8.6 à 7% (RAR= 1,6%). Le NST correspondant était de 62,5. Il s'agissait bien entendu d'une étude de prévention primaire sans spécification plus précise du profil de risque.

La RRR était en rapport avec la réduction du cholestérol LDL.

Etant donné la complexité que représente la prise du produit et ses effets secondaires, il s'agit d'un produit destiné à un usage de seconde intention.

5. Traitements combinés

Il n'existe pas d'études portant sur un nombre important de patients suivi pendant 5 ans ou plus.

Dans l'étude FATS, la prise de 30 grammes de colestipol était associée à 4 grammes d'acide nicotinique ou 40 mg de lovastatine. Cette étude ne concernait que des hommes en prévention secondaire. Le taux initial de cholestérol total se situait entre 262 mg/dl (6.79 mmol/l) et 275 mg/dl (7.12 mmol/l), et le taux de cholestérol LDL entre 174 mg/dl (4.53 mmol/l) et 196 mg/dl (5.08 mmol/l). La réduction du cholestérol LDL était de 32% dans le groupe traité par acide nicotinique et de 45% dans le groupe traité par lovastatine. Dans les deux groupes, une réduction significative des lésions coronaires a été constatée. Il y a eu 2 incidents cardiovasculaires sur 48 dans le groupe traité à l'acide nicotinique et 3 sur 46 dans le groupe traité à la lovastatine, contre 11 sur 52 dans le groupe traité de manière conventionnelle. La RAR était de 13,9%, le NST de 7. Il n'y avait pas de différences significatives étant donné le nombre réduit de participants à l'étude.

L'étude HATS est une étude de prévention secondaire auprès de patients avec un faible taux d'HDL (<35 chez les hommes et <40 chez les femmes) avec une combinaison de simvastatine de 10 à 20 mg et d'acide nicotinique de 1 à 4 grammes combinés ou non avec des vitamines antioxydantes. Au total, 160 patients ont été étudiés. L'objectif primaire était l'effet sur les lésions coronaires. La combinaison a entraîné une réduction du cholestérol LDL de 42% et une augmentation du cholestérol HDL de 26%. Seule la combinaison sans antioxydants a induit une régression significative des lésions coronaires. L'incidence des end-points cliniques était de 3 dans le groupe traité sans antioxydants, de 14 dans le groupe traité par hypolipémiants et antioxydants, et de 24 dans le groupe traité par placebo. Cette diminution d'événements était significative.

La combinaison statines-fibrates semble pouvoir influencer plus favorablement le profil lipidique que ces produits en monothérapie, surtout dans le cas d'une hyperlipidémie combinée. L'incidence de la rhabdomyolyse est estimée à 1 pour 1000 environ. A ce jour, il n'existe aucune évaluation des end-points cliniques.

En conclusion, il peut être affirmé qu'aucune étude clinique n'est disponible qui montrerait de manière statistiquement significative une différence au niveau des critères de jugement forts fixés préalablement entre les groupes traités et non traités, et ceci à cause d'un nombre insuffisant de patients étudiés et à cause d'une durée trop courte de suivi. Cependant, dans un certain nombre de petites études, d'importantes réductions de critères de jugement cardiovasculaires ont été constatées. En outre, les combinaisons ont souvent une plus grande efficacité dans la réduction des taux de lipides qu'une monothérapie. C'est pour cette raison que les thérapies combinées ont une valeur potentielle dans le traitement des troubles lipidiques. Des études détaillées à long terme doivent encore démontrer leur efficacité, rapport coût/efficacité, leur tolérance et leur sécurité. Au niveau de la sécurité, un problème spécifique se pose en ce qui concerne l'association de statines et fibrates étant donné l'incidence sans doute plus élevée de rhabdomyolyse. Les associations peuvent être envisagées dans les cas de formes sévères de dyslipidémie et dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, de préférence dans le cadre d'études cliniques. Dans tous les cas, il incombe au médecin traitant une responsabilité particulière et un suivi très strict du patient est nécessaire.

QUESTION 5: Quel médicament pour qui ? Que nous apprennent les études cliniques ? (suite)

- Existe-t-il des facteurs prédictifs ? LDL ? HDL ?
- Existe-t-il des valeurs-cible à atteindre ? Lesquelles ? LDL ?
- Y a-t-il une relation directe entre la baisse du taux de LDL et la diminution des accidents cardio-vasculaires ?

- Un traitement doit certainement être initié si le risque CV est supérieur à 30 % à 10 ans. Le seuil de 20% (et même de 15%) à 10 ans est probablement préférable; l'objectif thérapeutique serait de réduire ce risque en dessous de 20% à 10 ans. La traduction de cet objectif thérapeutique en termes d'objectifs lipidiques est difficile et non consensuelle.

En prévention secondaire ou chez les patients à haut risque CV, l'objectif thérapeutique est impossible à atteindre actuellement, puisque dans les grandes études d'intervention, la survenue d'événements CV à 5 ans dans le groupe traité reste largement supérieure à 10%. A titre d'exemple, dans l'étude HPS, qui a porté sur des patients à haut risque CV, 19,8% du groupe traité par simvastatine a présenté un événement CV en 5 ans (contre 25,2% du groupe placebo), alors que la concentration moyenne en LDL était de 2.3 mMol/l (87 mg/dl) dans le groupe traité (contre 3.3 mMol/l-125 mg/dl dans le groupe contrôle);

Aucune étude n'a été conçue pour définir des valeurs seuils; des comités d'experts ont émis différentes recommandations dont un résumé apparaît dans le tableau (pp.82-83 ; recherche de la littérature).

1. Recommandations européennes

1.1. Recommandations de la seconde Joint Task Force d'associations européennes et autres en matière de prévention coronaire. (1)

Valeurs cibles

Les valeurs cibles utilisées dans cette directive sont assez simples et sont identiques pour la prévention primaire et pour la prévention secondaire.

Le cholestérol total doit être inférieur à 190 mg/dl et le LDL ne doit pas dépasser 115 mg/dl. En ce qui concerne le HDL et les triglycérides, aucune valeur cible n'a été fixée étant donné que ces deux paramètres n'ont de l'importance que pour l'estimation du risque de maladie cardiaque coronaire (CHD).

1.2. Directives du Belgian Lipid Club (B) (2)

Valeurs cibles

Ces directives mentionnent des valeurs cibles claires.

Elles sont les mêmes en prévention primaire et en prévention secondaire.

| | | |
|-----------------|-------------------|----------------|
| Valeurs cibles: | cholestérol total | <190 mg/dl |
| | LDL | <115 mg/dl |
| | Avec, si possible | HDL > 40 mg/dl |
| | et | TG < 180 mg/dl |

Si ces valeurs sont atteintes avec des mesures diététiques ou hygiéniques, il n'y a pas lieu de prescrire un médicament.

1.3. Recommandations de bonne pratique – SSMG(B) : Hypercholestérolémie, 2000 (3)

Valeurs cibles

Selon ces directives wallonnes, il n'y a pas lieu de faire de distinction entre prévention primaire et prévention secondaire.

- prévention primaire:

| | | |
|------------------------------------|-----|-------------|
| à partir des études d'observation: | LDL | < 135 mg/dl |
| | TG | < 200 mg/dl |
| | HDL | > 35 mg/dl |

à partir des ECR:

Lors d'un traitement par **statines**, on cherche une diminution du LDL de $\geq 25\%$ du taux de départ.

Lors d'un traitement par **fibrates**, on souhaite une augmentation du HDL de $\geq 6\%$ et une diminution des rapports TC/HDL et LDL/HDL. Il y a également lieu d'obtenir une diminution des triglycérides de $\geq 30\%$.

- prévention secondaire:

avec des **statines**: cholestérol total < 190 mg/dl
ET LDL < 100 mg/dl

avec des **fibrates**: Il y a également lieu d'obtenir une augmentation de l'HDL de $\geq 6\%$ et une diminution des triglycérides de $\geq 30\%$.

1.4. Consensus Cholesterol – Centraal Beleidsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (NL) (4)

Valeurs cibles

Les valeurs cible du traitement ne sont pas mentionnées explicitement. Il est par contre conseillé de doubler la dose du médicament lorsque le cholestérol total n'est pas descendu sous les 195 mg/dl.

1.5. NHG-Standaard Cholesterol (NL) (5)

Valeurs cibles

Un cholestérol total de 195 mg/dl est seul mentionné comme valeur cible. Il n'est pas spécifié si c'est en prévention primaire ou en prévention secondaire.

1.6. EBM Guidelines de la Finnish Medical Society Duodecim (6)

Valeurs cibles

Les auteurs mentionnent comme paramètres les plus importants le cholestérol total et le cholestérol LDL. Des valeurs cibles sont également présentées pour les triglycérides et le HDL. Les mêmes valeurs cibles sont utilisées tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire:

| | |
|----------------------|-------------|
| Cholestérol total | < 195 mg/dl |
| LDL | < 120 mg/dl |
| Triglycérides | < 180 mg/dl |
| Rapport Chol tot/HDL | < 5,0 |

1.7. Secondary Prevention of Coronary Heart Disease – Scottish Intercollegiate Guideline Network (7)

Valeurs cibles

Ces recommandations ne mentionnent aucune valeur cible.

2. Recommandations américaines

2.1. National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (8)

Valeurs cibles

Ces directives fixent comme premier objectif l'abaissement du LDL. Ce n'est que quand la valeur cible du LDL est atteinte que l'on s'occupera d'autres facteurs de risque lipidiques.

La valeur cible pour le HDL dépend de la catégorie de risque.

Le tableau suivant présente les valeurs cibles par groupe de risque.

| Catégorie de risque | Risque CHD à 10 ans | Valeur cible de LDL |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Prévention secondaire: antécédents de CHD | > 20% | < 100 mg/dl |
| Prévention primaire: > 2 facteurs de risque | > 20% | < 100 mg/dl |
| Prévention primaire: > 2 facteurs de risque | 10 – 20 % | < 130 mg/dl |
| Prévention primaire: > 2 facteurs de risque | < 10% | < 130 mg/dl |
| Prévention primaire: 0 à 1 facteur de risque | < 10% | < 160 mg/dl |

Les auteurs fixent comme 1er objectif l'abaissement du LDL. Lorsque cet objectif est atteint, il peut en outre être nécessaire de débiter un traitement médicamenteux supplémentaire lorsque les triglycérides dépassent 200 mg/dl (il est conseillé d'atteindre une valeur cible de 150 mg/dl).

Lorsque les changements de style de vie (TLC: Therapeutic Lifestyle Changes) entraînent des résultats insuffisants (valeur cible non atteinte), il y a lieu d'entamer un traitement médicamenteux.

Lorsque le taux de départ du LDL est > 130 mg/dl, un traitement médicamenteux peut être instauré, en plus des mesures hygiéno-diététiques.

Lorsque l'objectif cible est atteint, un suivi de 4 à 6 mois est conseillé.

Un premier contrôle peut être effectué 6 semaines après instauration des mesures hygiéno-diététiques seules. Lorsque la valeur cible n'est pas atteinte, le traitement médicamenteux peut être entamé. 6 semaines plus tard, la dose peut être adaptée ou un autre médicament peut être ajouté lorsque la valeur cible n'est pas atteinte.

Le tableau suivant présente la stratification des lipides sériques en différentes catégories:

| | |
|---|--|
| LDL < 100 mg/dl 100 - 129 130 - 159 160 - 189 > 190 mg/dl | Optimal Supra optimal, mais satisfaisant Dépassement marginal Elevé Très élevé |
| triglycérides < 150 mg/dl 150 – 199 200 – 499 ≥ 500 | Normal Dépassement marginal Elevé Très élevé |
| HDL < 40 mg/dl > 60 mg/dl | Faible Elevé Rem.: pour le HDL, aucune valeur cible claire n'a pu être attribuée. |

2.2. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis- American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE, 2000) (9)

Le tableau suivant mentionne tant les valeurs seuils pour le traitement que les **valeurs cible**.

Tableau: directives de traitement basées sur le risque cardiovasculaire et le LDL (en mg/dl).

| Patient | Indication de régime | Médication | Valeurs cibles |
|---|----------------------|----------------|----------------|
| Nombre de facteurs de risque: < 2 ≥ 2 | ≥ 160 ≥ 130 | ≥ 190 ≥ 160 | < 160 < 130 |
| Athérosclérose | ≥ 100 | ≥ 130 | < 100 |
| DM type 2 | ≥ 100 | ≥ 130 | < 100 |

Tableau: directives de traitement basées sur le risque cardiovasculaire et le HDL

| Sexe | Médication | Valeur cible |
|-------|-------------------------|--|
| Homme | < 35, avec risque élevé | >35 si antécédents familiaux >45 si CHD |
| Femme | < 45, avec risque élevé | >45 si antécédents familiaux >55 si CHD |

2.3. University of Michigan Health System, Lipid Therapy Guideline (VS) (10)

Valeurs cible

Ces directives donnent des valeurs cibles pour le LDL. Ces valeurs dépendent du risque de maladie cardiovasculaire.

Pour les patients qui n'ont pas ou n'ont qu'un facteur de risque, une valeur cible de 160 mg/dl est conseillée. Les patients avec 2 facteurs de risque ou plus sans antécédents CHD ne peuvent avoir un LDL supérieur à 130 mg/dl.

En prévention secondaire (patients avec CHD ou une autre maladie cardiovasculaire athérosclérotique, le LDL doit être inférieur à 100 mg/dl. Cet objectif est également valable pour les patients diabétiques de type 2.

2.4. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Treatment of lipid disorder in adults (11)

Valeurs cible

Les valeurs cibles conseillées sont différentes en fonction des facteurs de risque:

| | | |
|--|---|----------------|
| Patient sans facteurs de risque et avec LDL > 220 mg/dl | → | LDL < 190mg/dl |
| Patient avec un facteur de risque et avec LDL > 190 mg/dl | → | LDL < 160mg/dl |
| Diabète ou >= 2 facteurs de risque et avec LDL > 130 mg/dl | → | LDL < 130mg/dl |

| Les valeurs cible dans les différents guidelines: | |
|--|---|
| Guideline | Valeurs cible |
| Joint European Guidelines | - CT <190mg/dl - LDL <115mg/dl |
| Belgian Lipid Club | - CT <190mg/dl - LDL <115mg/dl - HDL >40mg/dl - TG <180mg/dl |
| SSMG | Prévention primaire : - LDL <135mg/dl - TG <200mg/dl - HDL >35mg/dl Prévention secondaire : - CT <190mg/dl + LDL <100mg/dl |
| CBO | - CT <195mg/dl |
| NHG | - CT <195mg/dl |
| FMS Duodecim | - CT <195mg/dl - LDL <120mg/dl - TG <180mg/dl - CT/HDL <5 |
| SIGN | - CT <195mg/dl |
| NCEP ATP III | Prévention secondaire : LDL <100mg/dl Prévention primaire + risque coronaire - > 20% à 10 ans : LDL <100mg/dl - 10-20% : LDL <130mg/dl - < 10% : LDL <130mg/dl - 0-1 facteurs de risque : LDL <160mg/dl |
| AACE | - facteurs de risque < 2 : LDL <160mg/dl - facteurs de risque ≥ 2 : LDL <130mg/dl - MC connue : LDL <100mg/dl - diabète type 2 : LDL <100mg/dl - homme avec antécédents familiaux : HDL >35mg/dl - homme avec MC : HDL >45mg/dl - femme avec antécédents familiaux : HDL >45mg/dl - femme avec MC : HDL >55mg/dl |
| Michigan | - ≤ 1 facteur de risque : LDL <160mg/dl - ≥ 2 facteurs de risque : LDL <130mg/dl - MC, autre maladie artériosclérotique CV ou diabète type II: LDL <100mg/dl |
| ICSI | - pas de facteurs de risque + LDL >220 mg/dl : ⇒ <190mg/dl - 1 facteur de risque + LDL >190mg/dl : ⇒ <160mg/dl - diabète ou ≥ 2 facteurs de risque + LDL >130 mg/dl: ⇒ <130mg/dl |

- Ces recommandations se basent sur des études d'observation et des études d'intervention. Quelques extraits de ces études sont présentées pour les différents paramètres lipidiques.

1. LDL- cholestérol

Il existe une relation positive continue entre le risque CV et la concentration en LDL-cholestérol, relation qui persiste bien en dessous du range observé dans les populations occidentales, sans seuil défini en dessous duquel une concentration plus faible est associée à un risque plus faible. La relation est à peu près linéaire lorsque le risque coronaire est évalué en fonction de la concentration en LDL sur une échelle semi-logarithmique. Cette linéarité implique que la réduction du risque relatif est constante pour une différence donnée de LDL en valeurs absolues, dans le range des valeurs usuelles étudiées. Concrètement, dans les études d'observations (c'est-à-dire pour les individus sans maladie vasculaire diagnostiquée), chaque réduction du LDL-cholestérol de 1 mMol/l (40 mg/dl) s'accompagne d'une réduction du risque relatif de 50%. En conséquence, l'importance de la réduction du risque absolu induite par l'abaissement du LDL-cholestérol est déterminée plus par le risque global CV initial que par les valeurs lipidiques initiales qui n'interviennent qu'en partie dans l'évaluation du risque initial global. Les bénéfices attendus du traitement sont les plus grands chez ceux qui, en raison de leurs antécédents médicaux (maladie artérielle périphérique, diabète) ou d'autres facteurs (par exemple l'âge) sont à plus haut risque. L'initiation du traitement ne dépend pas uniquement des valeurs lipidiques initiales mais du risque CV global. L'objectif thérapeutique doit être également être défini en terme de risque CV global (inférieur à 10% à 5 ans si possible) et les valeurs cibles de LDL doivent être différentes selon les autres facteurs de risque CV.

Aucune étude d'intervention n'a été conçue pour répondre à la question de l'objectif cible ; le dosage du médicament était le plus souvent fixe ; en prévention primaire, des grandes études contrôlées randomisées (ECR), seule l'étude AFCAPS/TEXCAPS a adapté la dose du médicament (la lovastatine) en vue d'obtenir un LDL en dessous de 100 mg/dl) ; les raisons pour lesquelles ce « seuil » a été choisi n'ont pas été expliquées.

Dans l'étude WOSCOPS, une analyse post hoc a suggéré qu'une diminution maximale du risque CV était obtenue lorsque le LDL était réduit de 25% par rapport à sa valeur initiale. Ce résultat est discordant par rapport au caractère exponentiel de la relation entre la survenue d'événements CV et la concentration en LDL.

En prévention secondaire, l'analyse de l'étude CARE a suggéré qu'il pouvait y avoir un seuil de LDL-cholestérol à environ 3.2 mMol/l(125 mg/dl) en dessous duquel l'abaissement du LDL-cholestérol ne réduirait pas le risque; une conclusion similaire a été tirée par le Prospective Pravastatin Pooling Project Investigator Group. L'existence de ce seuil n'est pas étayée par la plupart des grandes études contrôlées, randomisées. Des grandes ECR, seule l'étude 4S n'a pas administré une dose fixe de médicaments (20 à 40 mg de simvastatine en vue d'obtenir un taux de cholestérol en dessous de 190 mg/dl) : une analyse post hoc a montré que le taux de LDL 1 an après le début du traitement ou la variation en % du LDL était le meilleur paramètre prédictif du risque CV.

De nombreuses ECR ont montré que l'abaissement du LDL par une statine d'environ 1 mMol/l (40 mg/dl) pendant environ 5 ans réduisait les événements CV d'environ 25% (c-à-d environ la moitié de l'effet associé dans les études épidémiologiques à une différence prolongée du LDL de 1 mMol/l-40 mg/dl- chez les individus sans maladie vasculaire diagnostiquée. L'étude HPS a confirmé ces résultats y compris dans différents sous-groupes à haut risque CV : patients diabétiques, avec artériopathie périphérique, personnes âgées et patients avec un taux de LDL en dessous de la moyenne pour les populations occidentales. Dans l'étude HPS, la réduction du LDL avec une statine de 1 mMol/l, de 4 mMol/l à 3 mMol/l a réduit le risque d'événements vasculaires majeurs de 25% ; la réduction du LDL de 3 mMol/l à 2 mMol/l a entraîné une nouvelle réduction du risque de 25% ; ces données valident pour les patients à haut risque CV et en prévention secondaire le modèle de la relation exponentielle

entre les événements CV et le taux de LDL des études d'observation. Ces données suggèrent que les patients à haut risque vasculaire et avec un taux de LDL initial inférieur à la valeur cible (100mg/dl) des recommandations les plus exigeantes en terme de réduction du LDL bénéficient autant d'un traitement par statines et d'une réduction associée du LDL) que d'autres patients à valeur initiale élevée de LDL et sans autre risque vasculaire. Les données de HPS suggèrent aussi que le seuil en dessous duquel abaisser le cholestérol ne réduit plus le risque CV sans effet indésirable se situe à des niveaux nettement plus bas que ceux habituellement rencontrés dans les populations occidentales (par exemple 2 mMol/l-77 mg/dl pour le LDL et 3.5 mMol/l-135 mg/dl pour le cholestérol total).

2. Cholestérol total

Le cholestérol total étant essentiellement composé de LDL cholestérol, (70% du CT est transporté par les LDL) on retrouve la relation curvilinéaire entre le risque coronaire ou la mortalité coronaire et le CT sérique (Fig.4-Blaton-Scott Grundy). Bien qu'il existe une continuité de valeurs pour lesquelles le risque CV varie progressivement, on voit qu'en dessous de 200 mg/dl (environ 5 mMol/l-190 mg/dl- en unités internationales) la réduction du cholestérol ne réduit plus que faiblement le risque CV dans la population de référence où les facteurs de risque CV non liés au cholestérol sont négligeables ; dans des sous-groupes à haut risque CV, la diminution du risque CV absolu resterait importante.

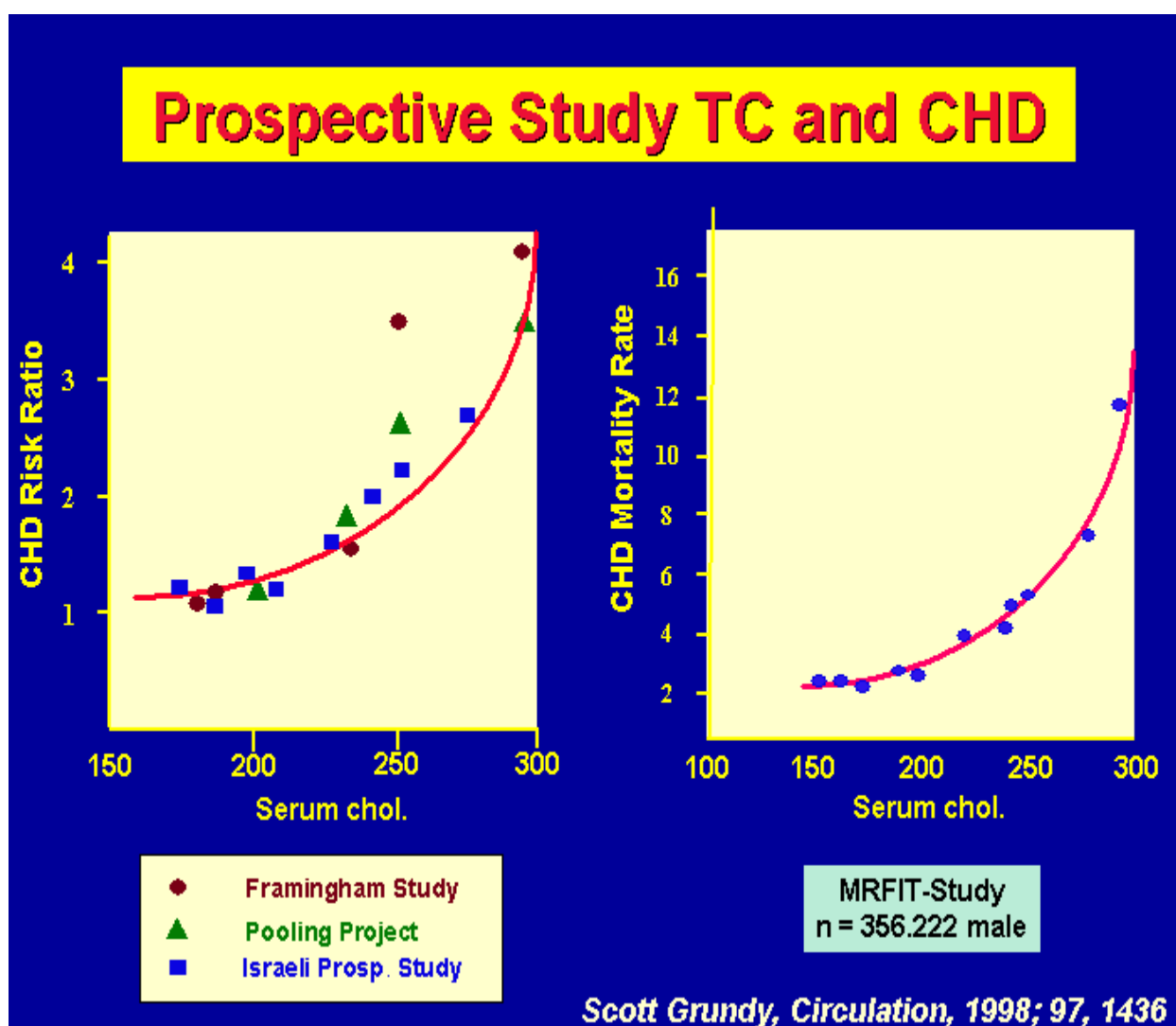
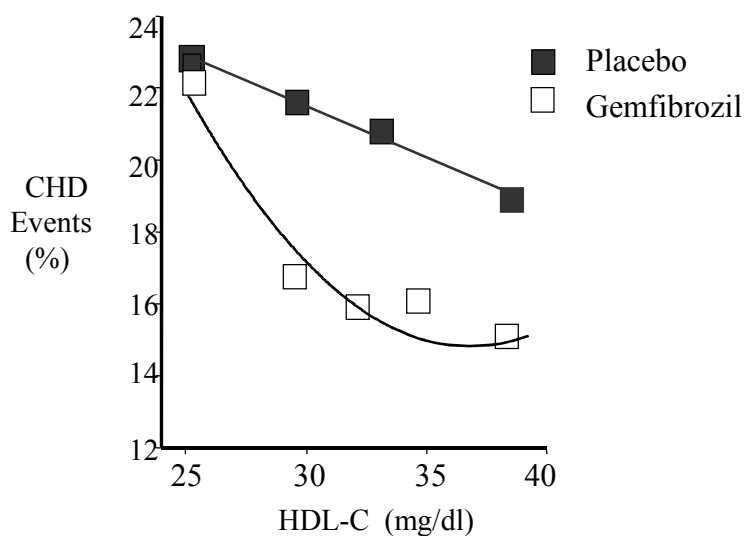


Figure 4 Blaton

3. HDL cholestérol

Dans les études d'observation Procarn, Framingham et dans le groupe placebo de Helsinki Heart Study (fig. dans texte de Van Gaal), une relation inverse entre la concentration en HDL-cholestérol et les affections CV est observée.

Relation of CHD Event Development to On-trial HDL-C Achieved



A chaque augmentation du HDL-cholestérol de 0,1 mMol/l-4 mg/dl, correspondait une diminution du risque CV de 10%. Le HDL-cholestérol est un facteur de protection de l'athérosclérose puissant et indépendant du LDL cholestérol . Des valeurs basses de HDL-cholestérol (inférieures à 25 mg/dl) sont associées à un haut risque CV même lorsque le LDL-cholestérol est bas (inf. à 100 mg/dl), tandis que des valeurs hautes de HDL-cholestérol (supérieures à 65 mg/dl) induisent une protection CV . Pour chaque concentration de LDL-cholestérol, le risque CV varie avec la concentration de HDL-cholestérol (Fig.2-Blaton).

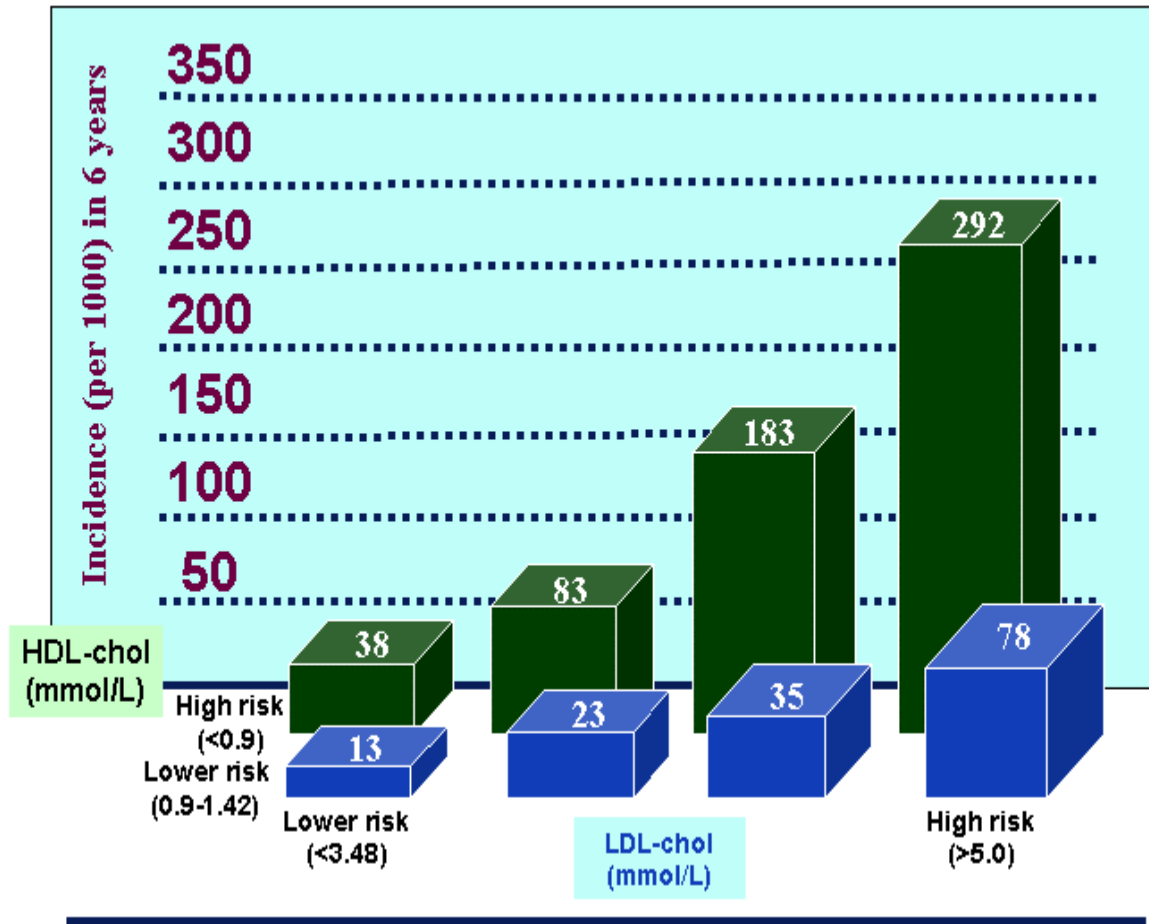


Figure 2 Blaton

Les études d'intervention ont consisté en l'administration d'un fibrate, le gemfibrozil, non commercialisé en Belgique, à doses fixes.

Dans l'étude HHS (prévention primaire), le gemfibrozil a induit une augmentation du HDL de 47 mg/dl à 51 mg/dl (+ 8,5%) (ainsi qu'une baisse des TG de 175 mg/dl à 115 mg/dl, soit - 34% et des LDL de 189 mg/dl à 173 mg/dl, soit -8%, et une réduction de 34% des événements cardiovasculaires à 5 ans.

Dans l'étude VA-HIT (prévention secondaire), le gemfibrozil a induit une hausse du HDL-cholestérol (inférieur à 41 mg/dl dans les critères d'inclusion) de 6%, une baisse des TG de 31% et une réduction de 21% des événements coronaires majeurs.

La fig. 6 de l'exposé du Prof. Blaton illustre le risque CV associé aux taux de TG, qui selon de nombreuses analyses apparaissent comme un facteur de risque indépendant, contrairement à des études plus anciennes. La baisse des TG induite par le gemfibrozil dans les études d'intervention est rapportée plus haut.

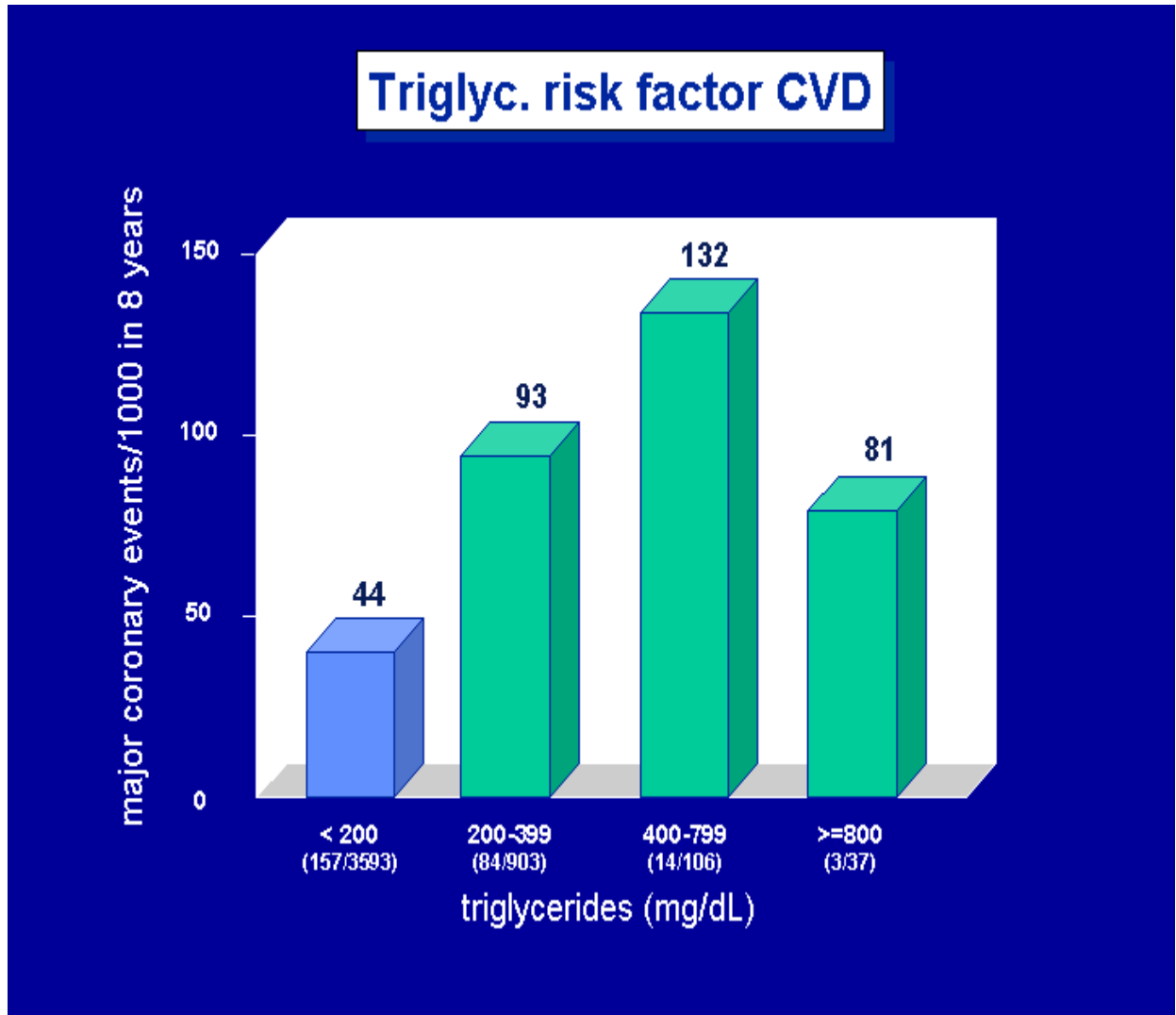


Figure 6 Blaton

- L'analyse du résumé des guides de pratique clinique (tableau) indique l'existence de différences dans leurs conceptions; cette analyse ainsi qu'une discussion entre les membres du jury a suscité les interrogations suivantes:
 - a) Faut-il monitorer les paramètres lipidiques au cours du traitement ?
 - b) Faut-il exprimer les objectifs en % de variation par rapport aux valeurs initiales ?
 - c) Faut-il limiter les objectifs aux LDL ?
 - d) Faut-il définir des objectifs différents en prévention primaire et secondaire ?
 - e) De quelles recommandations faut-il s'inspirer ?

Faut-il monitorer les paramètres lipidiques au cours du traitement ?

La plupart des ECR mentionnées ont utilisé des doses fixes de médicaments, en général la dose la plus élevée possible compte tenu de la toxicité possible et ont ainsi pu démontrer un effet du médicament sur un paramètre important (hard end point), la diminution des événements CV (de moins 19% à moins 37% selon les études).

Ces résultats servent de base aux recommandations de l'EBM (médecine fondée sur les preuves) (evidence based medicine).

Le praticien pourrait se contenter de reproduire les conditions expérimentales sans se soucier de la variation des lipides, variable intermédiaire. Un hypolipédiant serait prescrit comme de l'aspirine, qui lorsqu'elle est administrée, ne justifie pas un suivi de l'agrégation plaquettaire. Cette stratégie éviterait de, au départ, devoir doser les TG et calculer le LDL qui n'interviennent pas dans le calcul du risque CV. Cette stratégie n'est pas retenue car elle aboutirait en prévention primaire, dans certains cas, à un surtraitement et à une mauvaise utilisation des ressources et en prévention secondaire à un sous-traitement en n'envisageant pas si l'objectif lipidique n'est pas atteint une modification de traitement (augmentation de la dose, si de nouvelles études de tolérance le permettent, changement de statine, traitement combiné,...).

Le monitoring des lipides permet également d'insister sur les mesures hygiéno-diététiques.

Faut-il exprimer les objectifs en % de variation par rapport aux valeurs initiales ?

Ce type d'expression apparaît dans les recommandations de bonne pratique de la SSMG (2000) : elles proposent une diminution de 25% des LDL lors d'un traitement par statines en prévention primaire, une augmentation de 6% des LDL et une diminution de 30% des TG lors d'un traitement par fibrates, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire. Ces valeurs proviennent des ECR et étaient associées à des résultats cliniques satisfaisants lors d'un traitement généralement à doses fixes par des statines ou des fibrates. Rien n'indique cependant que ces variations étaient optimales. En faveur de ce mode d'expression, il faut cependant rappeler l'analyse post hoc de WOSCOPS qui suggère qu'une diminution de LDL de 25% était associée à une diminution maximale du risque CV

Faut-il limiter les objectifs aux LDL ?

L'étape initiale dans la genèse de la plaque d'athérome est le passage de LDL sanguin à travers l'endothélium des artères; les statines sont les seuls hypolipémiants à montrer une réduction de la mortalité totale en prévention secondaire, un effet exercé au moins en partie par une réduction du LDL-cholestérol.

Pour ces raisons, de nombreuses recommandations se limitent à fixer des objectifs exclusivement pour le LDL-cholestérol (ou pour le CT qui en est le reflet indirect). Si dans toutes les directives, on reconnaît le rôle primordial du LDL-cholestérol, il semble illogique, au vu des études d'observation (voir supra) et des études d'intervention avec le gemfibrozil (HHS, Va-HIT) (diminution des événements cardiovasculaires associée à une augmentation du HDL et à une baisse des TG et à une modification très faible du LDL) de ne pas tenir compte dans les objectifs thérapeutiques du HDL et des TG, facteurs de risque CV indépendants). Toutefois, s'il ne fait pas de doute qu'il est utile d'augmenter le HDL, les moyens tant hygiéno-diététiques que pharmacologiques (fibrates : augmentation de 8% seulement) sont limités et ne permettent généralement pas d'obtenir une valeur optimale. Il est dès lors particulièrement difficile de fixer un objectif-seuil à la fois optimal et atteignable. (voir infra).

Faut-il définir des objectifs différents en prévention primaire et secondaire ?

Certaines recommandations fixent des objectifs uniques pour la prévention primaire et secondaire. Cette attitude est justifiée

- par la simplification et la facilité mnémotechnique : les seuils pour le Belgian Lipid Club sont de 1, 2, 3 et 5 mMol/l pour le HDL, les TG, le LDL et le CT
- par le caractère artificiel de la distinction entre prévention primaire et secondaire : il existe une lente progression des dépôts athéroscléreux au cours des décennies depuis les foam cells jusqu'à l'accident vasculaire aigu (Fig. 3-Ducobu).

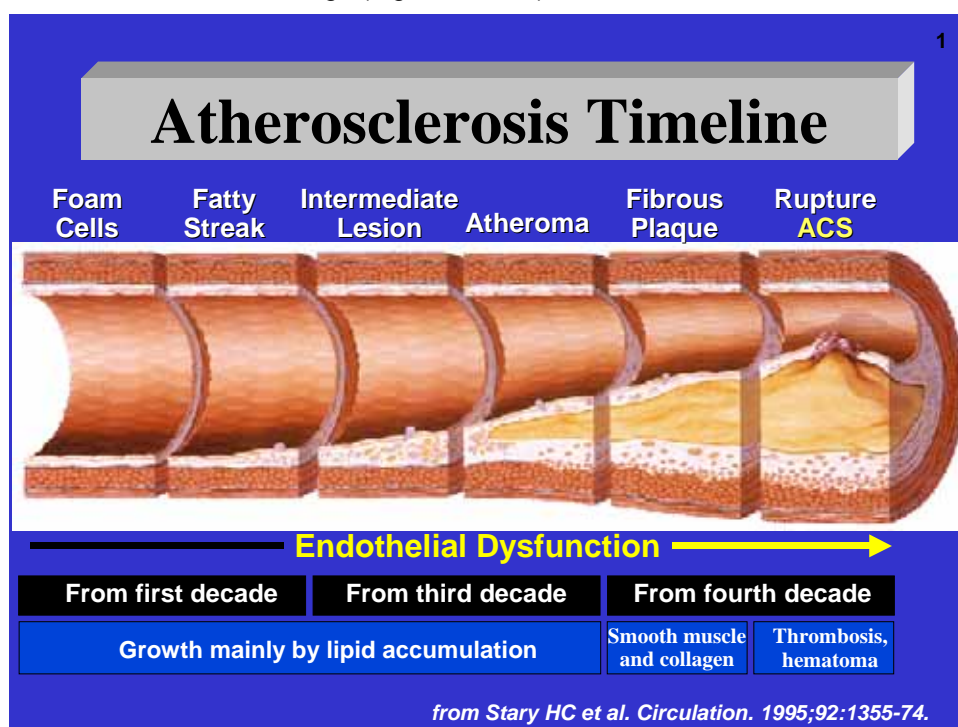


figure 3 Ducobu d'après Stary HC

Cette attitude n'est pas cohérente avec le concept d'évaluation globale du risque coronaire défini pour initier le traitement : elle conduit à sur-traiter les individus à faible risque CV global, voire à sous-traiter les patients à haut risque CV global.

De quelles recommandations faut-il s'inspirer ?

Les recommandations américaines du NCEP-ATP III (JAMA- mai 2001) définissent des objectifs de LDL différents en fonction du risque CV initial à 10 ans (que l'on peut avec une bonne approximation convertir en risque à 5 ans en divisant le risque à 10 ans par 2) (voir Annexe p.56 Tableau). Elles mettent l'accent sur le taux de LDL comme objectif primordial. Elles prennent en compte les TG et les HDL qu'elles divisent, comme les LDL en sous-catégories. Elles définissent implicitement un objectif pour les TG de 150 mg/dl et pour les HDL de 40 mg/dl. (Tableau page 57).

Le seuil de LDL à 100 mg/dl (2.6 mMol/l) doit probablement être revu en fonction des données récentes de HPS. L'utilisation de ce seuil peut conduire à un sous-traitement de patients à haut risque qui ont un taux initial de LDL-cholestérol proche ou en dessous de ce seuil. 3500 patients se présentaient avec un taux initial de LDL < 100 mg/dl. La réduction du LDL pendant l'essai de 97 mg/dl (2.5 mMol/l) (patients sous placebo) à 65 mg/dl (1.7 mMol/l) a entraîné une réduction du risque CV aussi grande (25% du RR) que chez ceux qui aient un taux initial de LDL élevé. L'objectif-seuil du LDL pourrait être réduit à 2 mMol/l (77 mg/dl).

Les recommandations du NCEP-ATPIII définissent le seuil du LDL à atteindre sur base exclusive du risque coronaire à 10 ans. L'étude HPS a cependant montré que les statines préviennent non seulement les événements coronaires mais aussi les accidents ischémiques cérébraux et les revascularisations périphériques. Dès lors, les objectifs thérapeutiques (et la décision d'initier ou non un traitement médicamenteux) devraient être guidés par le risque estimé de présenter un événement vasculaire majeur, et non juste un événement coronaire. Dans l'étude HPS, le déterminant majeur du risque absolu était le type de maladie préexistante, maladie artérielle oblitérante non coronaire ou diabète aussi bien que pathologie coronaire: le risque à 5 ans de présenter un événement vasculaire majeur était dans le groupe placebo des patients sans antécédents coronaires de 24% pour ceux avec AVC, de 31% pour ceux avec maladie artérielle périphérique, de 19% pour les diabétiques ; dans ces différentes catégories, le traitement par statines a réduit le risque CV de 25%, un bénéfice qui n'a pas été fort influencé par la concentration initiale des lipides sanguins.

QUESTION 5: Quel médicament pour qui? Que nous apprennent les études cliniques? (partie 3)

Dans quelle population et dans quelles circonstances les différentes substances hypolipémiantes ont-elles prouvé un effet? Quels sont leurs avantages et désavantages? Peut-on faire un choix à l'intérieur de chaque groupe? Fibrates? Acide nicotinique? Statines? Résines? Associations?

Les **conclusions** suivantes peuvent être formulées à partir de la présente analyse des études:

- En ce qui concerne la différence d'effet au niveau des hommes, femmes, personnes âgées ou patients diabétiques, il semble:
 - qu'il n'existe pas de différence pour la simvastatine et la pravastatine;
 - que l'atorvastatine ne peut pas (encore) présenter de données à long terme;
 - que le gemfibrozil présente un effet plus important chez les patients diabétiques en prévention primaire;
 - que pour d'autres fibrates, cette étude ne contient aucune donnée.

- Les valeurs de cholestérol LDL ne constituent **pas un facteur de prévision**. Tout au plus, il a été mis en évidence une relation entre une réduction du risque cardiovasculaire et
 - pour les statines, une réduction du cholestérol LDL,
 - pour le gemfibrozil en prévention primaire et secondaire, une augmentation d'un HDL bas jusqu'à 40 mg/dl et une diminution des triglycérides trop élevées (> 200 mg/dl),
 - pour les bézafibrates en prévention secondaire une diminution des triglycérides (> 200 mg/dl).

- **Aucune valeur cible** ne peut être déduite des études.
 - La seule piste est une réduction de risque pour les statines en relation avec la diminution du cholestérol LDL avec un pourcentage entre 22 et 38%.
 - Une augmentation du HDL à 40mg/dl donne une réduction de risque dans l'étude concernant le gemfibrozil (réduction de 3% pour une augmentation de 1% du HDL).

- Un **lien direct** entre la **réduction du cholestérol LDL** et une **diminution des accidents cardiovasculaires** a été clairement démontré pour la simvastatine, la fluvastatine, la lovastatine et la pravastatine.

En ce qui concerne les différents médicaments, les **effets démontrés** suivants, peuvent influencer le **choix du produit**:

- Statines:
 - Simvastatine et 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 des effets démontrés en prévention secondaire seulement
 - l'atorvastatine ne peut pas encore revendiquer avoir fait l'objet d'une "étude publiée après peer review"; les données préliminaires d'une étude de 3 ans mentionnent une réduction significative des infarctus cardiaque et d'AVC pour les patients souffrant d'hypertension.

- Les **preuves publiées** ne peuvent donc concerner que la **simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine**
 - L'atorvastatine a bien un effet réducteur puissant du cholestérol LDL; étant donné sa corrélation avec la réduction du risque cardiovasculaire, il pourrait en être déduit qu'il est également efficace; il manque cependant des données publiées à long terme d'études cliniques randomisées (RCT).
- Les fibrates
 - Un seul fibrate disponible en Belgique, le bézafibrate, a un effet démontré en prévention secondaire dans le cas des triglycérides > 200mg/dl
 - le gemfibrozil, qui n'est pas disponible, a un effet démontré en prévention primaire dans le cas de patients diabétiques avec HDL bas/triglycérides élevés
 - il n'est pas clair de savoir si ces données sont applicables à d'autres fibrates.
- par conséquent, le jury constate qu'il n'existe qu'une seule preuve au niveau de l'usage du bézafibrate en prévention secondaire pour des personnes avec des triglycérides > 200 mg/dl.
 - éventuellement, les fibrates peuvent encore avoir leur place auprès des groupes à haut risque avec:
 - diabète
 - un HDL bas (< 40 mg/dl)
 - des triglycérides à jeun > 200 mg/dl
 - intolérance aux statines
- les résines peuvent revendiquer une étude en prévention primaire
 - étant donné l'effet plus fort et mieux démontré des statines, les résines peuvent être utilisées auprès de patients à haut risque et
 - intolérance aux statines et aux fibrates
 - ou en association
- l'acide nicotinique et les dérivés ne peuvent présenter aucune étude
 - ils ont bien un effet d'augmentation du cholestérol HDL et un effet de diminution des triglycérides et peuvent donc, sans qu'il existe une évidence dans ce cas, être utilisés éventuellement
 - en cas de HDL bas
 - en cas d'hypertriglycémie

QUESTION 5: Quel médicament pour qui? Que nous apprennent les études cliniques? (partie 4)

Le cholestérol est-il un bon "surrogate marker" pour la morbidité et la mortalité (cardiovasculaires)?

Non,

Il ressort de ce qui précède que le cholestérol total (ou le rapport entre le cholestérol total et le cholestérol HDL) n'est qu'un facteur de risque cardiovasculaire parmi d'autres. Pour préciser le risque cardiovasculaire, il faut combiner le risque lipidique à d'autres facteurs de risque, comme l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète et le tabagisme. Les tableaux de risque, auxquels il est fait référence dans ce texte, prennent en compte ces différents facteurs de risque.

La présence d'antécédents cliniques de maladie cardio-vasculaire constitue le facteur de risque principal.

Selon les études, la réduction du risque cardiovasculaire est en corrélation avec la réduction du cholestérol LDL. Avec les statines, celle-ci se situe entre 22 et 38%. Pour des valeurs initiales de cholestérol LDL jusqu'à 135 mg/dl, une même réduction de risque qu'avec d'autres valeurs initiales plus élevées peut être atteinte. A l'heure actuelle, il n'a pas encore été déterminé s'il est utile de réduire le cholestérol LDL plus que dans des études, et plus particulièrement jusqu'à une valeur cible déterminée.

Dans l'étude VA-HIT (avec un fibrate, le gemfibrozil), il existe une corrélation entre la réduction du risque cardiovasculaire et l'augmentation du cholestérol HDL, jusqu'à 40 mg/dl.

Le cholestérol n'est donc pas un bon "surrogate marker" de la morbidité et la mortalité (cardiovasculaires).

Références

1. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. (WOSCOPS) *NEJM* 1995;333:1301-1307
2. Gotto A. e.a.. Relation Between Baseline and On-Treatment Lipid Parameters and First Acute Major Coronary Events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101:477-484
3. Downs J. e.a.. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): Additional Perspectives on Tolerability of Long-Term Treatment With Lovastatin. *Am J Cardiol* 2001; 87:1074-1079
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994;344:1383-1389
5. Pyorala K. e.a.. Cholesterol Lowering With Simvastatin Improves Prognosis of Diabetic Patients With Coronary Heart Disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-620
6. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (CARE). The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *NEJM* 1996;335:1001-1009
7. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *NEJM* 1998;339:1349-1357
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002;360:7-22
9. Serruys P. e.a. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Intervention. A Randomized Controlled trial (LIPS). *JAMA*,287:3215-3222
10. Schwartz G. e.a.. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718
11. Heller F. Prevention of cardiovascular events by hypolipidemic therapy. Evidence-based medicine criteria. *Acta Clinica Belgica* 1999;54:299-301
12. Terje R. e.a. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy after AMI. *American Heart Journal*, 1999;138
13. Committee of Principal investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. *The Lancet*, 1980;ii:379-385
14. Committee of Principal investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *The Lancet* 1984;ii:600-604
15. Frick M. e.a. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of Treatment, Changes in risk factors, and incidence of Coronary Heart Disease. *NEJM* 1987;317:1237-1245
16. The BIP Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and Reducing Triglycerides in Patients with Coronary Artery Disease. The Bezafibrate Infarction Prevention Study. *Circulation* 2000;102:21-27
17. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary prevention Trial Results. I Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA* 1984, 251:351-364
18. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary prevention Trial Results. II The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering. *JAMA* 1984, 251:365-374
19. Brown G. e.a. . Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. (FATS). *NEJM* 1990;323:1289-1298
20. Brown G. e.a.. Simvastatin and Niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. (HATS). *NEJM* 2001;345:1583-1592
21. Shek A., Ferrill MJ.. Statin-fibrate combination therapy. *Ann. Pharmacother.* 2001; 35(7-8): 908-17

QUESTION 6 - Quels pourraient être les critères futurs de remboursement? Avec quelles conséquences pharmaco-économiques?

Le remboursement éventuel d'un médicament par l'INAMI doit tenir compte de nombreux éléments. La valeur thérapeutique est naturellement primordiale, mais la décision de remboursement est le résultat d'un difficile équilibre entre les effets thérapeutiques et sociaux et le coût budgétaire. Des priorités doivent être fixées. En guise d'illustration, voici le texte de l'article 4 de l'AR du 21 décembre 2001, qui définit les critères que le Conseil technique concerné doit utiliser dans ses avis.

Art. 4. La décision relative à l'inscription ou non, à la modification ou à la suppression comprend une décision concernant la base de remboursement, les conditions de remboursement, la catégorie de remboursement et le groupe de remboursement, et est prise après évaluation d'un ou de plusieurs des critères suivants tel qu'il est prévu dans l'article 6 :

- 1° La valeur thérapeutique
- 2° Le prix de la spécialité et la base de remboursement proposée par le demandeur
- 3° L'intérêt de la spécialité dans la pratique médicale en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux
- 4° L'incidence budgétaire pour l'assurance, compte tenu des objectifs budgétaires
- 5° Le rapport entre le coût pour l'assurance et la valeur thérapeutique.

L'avis de remboursement tient compte de deux éléments: d'une part la somme des médicaments avec leur base respective de remboursement et leur catégorie de remboursement, et d'autre part les critères auxquels le patient doit satisfaire pour entrer en considération pour un remboursement.

En première instance, ces critères de remboursement tiennent compte de l'évidence scientifique et doivent suivre le plus précisément possible les directives thérapeutiques. D'autre part, il est clair que pour des raisons budgétaires, des priorités doivent être fixées et qu'elles ont leur incidence sur ces critères. Enfin, il doit être fixé qu'un remboursement n'est défendable que dans le cadre d'indications enregistrées.

1. Recommandations

1) Le jury conclut que les critères de remboursement actuels sont presque exclusivement basés sur le taux de cholestérol, ou le taux de triglycérides, pour lesquels, sauf dans le cas du traitement de l'hypercholestérolémie familiale, il n'est tenu aucun compte des autres facteurs de risque et d'un profil de risque global.

Il ressort cependant très clairement des réponses aux questions ci-dessus que un taux élevé de cholestérol est insuffisant pour poser l'indication d'une thérapie pharmacologique. Les taux de cholestérol total (CT), LDL, HDL et triglycérides sont importants dans la définition du profil de risque, mais pas les seuls. En outre, le classement des dyslipidémies selon Fredrikson n'est plus utilisée, et donc obsolète.

Recommandation 1: l'intervention dans le coût des médicaments hypolipémiants doit se baser sur la définition du profil de risque du patient individuel.

2) La définition du profil de risque est basée sur l'utilisation de tableaux de risque, dans lesquels le risque absolu de développement d'une maladie coronaire (endéans une certaine période) est évalué, en fonction d'un certain nombre de facteurs de risque. Ces tableaux n'ont été élaborés et ne sont utilisables qu'en prévention primaire.

Le risque cardiovasculaire absolu en prévention secondaire et en cas d'hypercholestérolémie familiale est $\geq 40\%$ à 10 ans. Ceci est confirmé indirectement par le calcul du NST en prévention secondaire, qui est toujours plus favorable (plus bas) que le NST dans les études en prévention primaire. Dans les études pharmaco-économiques le rapport coût/efficacité est plus favorable en prévention secondaire qu'en prévention primaire.

Pour la prévention primaire, le jury est d'avis que le calcul du risque absolu, au moyen des tableaux de risque, doit être déterminant dans le traitement et la décision de son remboursement. Le jury a choisis les "Joint British societies coronary risk prediction charts", parce qu'elles tiennent compte d'un nombre important de variables, dont le rapport CT/HDL.

Si ce calcul du risque fonctionne également comme "critère d'accès" au remboursement, il y a lieu, pour des raisons techniques d'assurance, de veiller à ce que l'application de ce calcul se passe de manière vérifiable et contrôlable.

Recommandation 2: la décision de traitement de la dyslipidémie, et si possible de son remboursement, doit dépendre d'un calcul (standard et vérifiable) du risque absolu endéans une période déterminée. Les patients en prévention secondaire et/ou avec une hypercholestérolémie familiale, présentent un risque cardiovasculaire absolu $> 40\%$ à 10 ans.

3) Dans les tableaux de risque, certains facteurs de risque NE sont PAS pris en compte, comme les éventuels antécédents familiaux, l'excès de poids, le manque d'exercice physique, le stress, le groupe ethnique et le taux de triglycérides. Par contre, il a été tenu compte de certains facteurs de risque modifiables, comme l'hypertension et le tabagisme.

Ceci confirme que la diminution des lipides sériques n'est qu'une des mesures qui peuvent réduire le risque d'affections coronaires. L'usage de produits hypolipémiants doit entrer dans une approche préventive globale du patient, dans laquelle cet usage de médicaments est une mesure de promotion de la santé importante mais n'est pas la seule. Le contrôle des facteurs de risque modifiables doit faire l'objet d'une attention importante, et a probablement une influence au moins aussi importante sur le risque que le traitement hypolipémiant.

Il est important de souligner que la prévention est de la compétence explicite des Régions. Les Régions sont donc invitées à promouvoir et soutenir sérieusement la prévention cardio-vasculaire.

Par ailleurs, les Régions peuvent alléger le coût d'un traitement (accords sur les prix, adjudication publique...).

Recommandation 3: la diminution des lipides sériques par voie médicamenteuse en prévention primaire doit faire partie d'une approche préventive globale du patient.

4) De l'exposé du Prof. Blaton, il faut déduire que tant la variation pré-analytique que les erreurs analytiques doivent être limitées au maximum.

La variation pré-analytique est influencée par le jeûne du patient, sa posture lors de la prise de sang et son poids.

Les erreurs de mesure analytique semblent surtout devoir être améliorées au niveau de l'aspect "systématique" de ces erreurs de mesure.

Cependant, même si toutes les variables sont au maximum sous contrôle, il reste la variation biologique individuelle propre et donc un risque de mauvaise interprétation (très prononcée pour les triglycérides). Il y a lieu de conseiller de répéter la mesure des taux de lipides sériques avant de commencer la thérapie.

Recommandation 4: Le calcul du RA doit se baser sur une mesure répétée (2 mesures minimum) des lipides avec un intervalle de 1 à 8 semaines.

5) Bien que ces recommandations se basent sur des ECR effectuées correctement, il reste une incertitude, à savoir si les résultats démontrés dans ces études peuvent également être atteints dans une situation réelle contrôlée moins strictement. Les recommandations peuvent alors être basées sur la médecine basée sur l'évidence, dont le but réel est un "remboursement basé sur l'évidence", dont l'évidence porte sur les résultats obtenus dans une population en situation de vie réelle.

Il semble également indiqué, étant donné les investissements importants qui vont de pair avec cette pharmacothérapie, d'élaborer l'une ou l'autre forme de mesure des résultats.

L'objectif est double. Cette mesure des résultats peut ou non confirmer les résultats des ECR, ce qui indique immédiatement si les fondements distillés par les études, peuvent continuer à s'appliquer sans restriction. Ensuite, une mesure des résultats doit livrer des éléments qui indiquent si une correction des modalités de remboursement doit avoir lieu et dans quel sens.

Recommandation 5: il semble indiqué d'organiser une évaluation de l'utilisation des médicaments hypolipémiants, afin de pouvoir corriger la politique à l'avenir, sur la base de données provenant de la population en situation de vie réelle.

Une orientation totalement nouvelle des modalités de remboursement des hypolipémiants apparaîtra comme révolutionnaire si pas comme incompréhensible tant pour les médecins que pour les patients. Il semble donc indispensable que cette introduction de nouvelles modalités de remboursement aille de pair avec une large campagne d'information concernant les raisons, les fondements et les priorités qui ont été utilisées.

2. Critères possibles de remboursement

Le jury formule des propositions claires et pratiques suivantes:

- **dans le cas d'hypercholestérolémie familiale,**
les tests génétiques de confirmation du diagnostic - suivant l'état actuel des connaissances scientifiques - doivent être disponibles et remboursés,

- **en prévention secondaire,**
selon la définition du jury: prévention des maladies cardiaques coronaires ou de la récurrence des maladies cardiaques coronaires chez les individus qui souffrent déjà d'une affection cardiovasculaire. Le jury a choisi de définir de façon très large cette notion et comprend comme affection cardiovasculaire (ou la considère comme équivalente): maladie cardiaque coronaire symptomatique (angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique), accident cérébrovasculaire (AVC), accident ischémique transitoire (AIT), maladie vasculaire périphérique (MVP) (c'est-à-dire claudication intermittente documentée et/ou sténose démontrée), hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche, diabète avec néphropathie à partir du stade de microalbuminurie, insuffisance rénale chronique (risque d'affection cardiovasculaire supérieur à 40% à 10 ans). Cette vision est confirmée en grande partie par la Heart Protection Study récemment publiée.

- **en prévention primaire chez les personnes à (très) haut risque:**
 - **au moins: risque > 30% à 10 ans,**
 - **de préférence** - en fonction des possibilités budgétaires - **risque > 20% à 10 ans**
 - **ou mieux > 15% sur 10 ans**

estimé au moyen des tableaux de 'Joint British Societies coronary risk prediction chart.'

le remboursement doit être possible pour:

→ **les statines,**

qui peuvent être considérées comme les plus efficaces (simvastatine, pravastatine et fluvastatine peuvent faire valoir des preuves publiées relatives aux end-points) et présentent en outre un profil d'effets secondaire favorable.

→ **les fibrates: idem, avec en outre un ou plusieurs des critères suivants:**

- **diabète**
domaine dans lequel le gemfibrozil (non disponible en Belgique) peut présenter de l'évidence
- **triglycérides à jeun > 200 mg/dl ou 2.28 mmol/l**
domaine dans lequel le bézafibrate peut présenter de l'évidence en prévention secondaire
- **HDL bas < 40 mg/dl ou 1 mmol/l**
En cas d'HDL bas et de triglycérides élevés, seul le gemfibrozil a fait ses preuves. Il n'est pas certain que ces données soient applicables aux autres fibrates.
- **intolérance ou contre-indications aux statines**

→ **les résines**

- **en cas d'intolérance ou de contre-indications aux statines et/ou aux fibrates**

→ **l'acide nicotinique et dérivés: idem, avec en outre**

- **un HDL bas < 40 mg/dl**
- **triglycérides à jeun > 200 mg/dl**
sans preuve cependant dans des ECR

→ **Associations**

- **Toutes les associations doivent pouvoir être remboursées selon des conditions particulières à chaque produit. Etant donné que leur prescription doit être considéré avec précaution, tant à cause de l'indication qu'en ce qui concerne les effets secondaires possibles et les interactions, le jury estime que le médecin traitant devrait disposer d'un avis endocrinologue.**

3. Incidence budgétaire?

Pour la réponse à la QUESTION 4, une évaluation du nombre de personnes qui entrent en considération pour un traitement médicamenteux a été faite. L'incidence budgétaire peut en être déduite.

- Le jury estime que les **chiffres** suivants semblent acceptables:

Hypercholestérolémie **familiale**: 20.000 patients; dont 80% traités: **16.000**

Prévention **secondaire** (risque \geq **40% à 10 ans**): 278.330; traités 60% (?): **166.998**

Prévention **primaire** (risque \geq **30% à 10 ans**): 353.714; traités 30% (?): **106.114**

Total : 16.000 + 166.998 + 106.114 = **289.112**

S'il est décidé de rembourser si le risque est \geq à 20% à 10 ans, l'évaluation suivante peut être faite:

Prévention **primaire** (risque \geq **20%** sur 10 ans): 974.763; traitées 20% (?): **194.952 de plus**

Total: 289.112 + **194.952** = **484.064**

- Un calcul de **l'incidence budgétaire** peut également être effectué.

Les prémices suivantes ont été retenues:

- dose fixe de 40 mg pour la simvastatine et la pravastatine, 20 mg pour l'atorvastatine;
- (si possible) grands conditionnements;
- répartition selon les chiffres de vente actuels: simvastatine 26%, pravastatine 17% et atorvastatine 55%.

Il en résulte le calcul suivant:

- 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
- Proportion actuelle (cf. parts de marché): simvastatine 26%, pravastatine 17% et atorvastatine 55%;
- moyenne annuelle pondérée -> 521,45/an
- 521,45 / an x 289.112 (\geq 15%-5 ans) = 150,76 millions d'euros
- 521,45 / an x 484.064 (\geq 10%-5 ans) = ou 252,42 millions d'euros

Le coût en 2001 s'élevait à **155 millions d'euros** pour la totalité des hypolipémiants. En outre, avec l'arrivée des génériques, le coût diminuera encore.

Conclusion

- Pour la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients sans affections cardiovasculaires, les preuves ont été fournies pour les **interventions suivantes** et celles-ci ont donc une **efficacité prouvée**:
 - exercice physique régulier;
 - arrêt du tabac;
 - consommation accrue de fruits et de légumes, et réduite de graisses saturées;
 - bon contrôle du diabète;
 - traitement adéquat de l'hypertension.

- Le jury veut donc insister sur le fait que, pour la santé publique et pour les individus, il est extrêmement important de:
 - promouvoir de toutes les manières possibles l'exercice physique régulier, l'arrêt du tabac, une alimentation saine comportant beaucoup de légumes et de fruits. Cette promotion relève clairement des autorités, de même que l'éducation à la santé dès le plus jeune âge;
 - dépister et traiter de manière adéquate le diabète et l'hypertension. Ceci est en effet une tâche importante au corps médical. Les autorités doivent l'y inciter et y consacrer les moyens suffisants;
 - Le jury regrette que pour la morbidité et le mode de vie, seules des données anciennes sont disponibles; la Belgique a un besoin urgent d'études épidémiologiques récentes dans ce domaine.

- Le traitement de **l'hypercholestérolémie familiale** doit être le plus adéquat possible. Le diagnostic doit être posé le plus précisément et le plus tôt possible. Il est difficile d'accepter que le diagnostic génétique ne soit pas disponible pour tous dans un pays "riche" comme la Belgique. Le remboursement de ce diagnostic est donc souhaitable.

- Pour la prévention des récurrences des maladies cardiaques coronaires (la prévention secondaire), un traitement par statines (basé sur des preuves) est judicieux dans tous les cas.

- En prévention secondaire, d'autres interventions médicales, médicamenteuses et chirurgicales ont un effet démontré. Sans entrer dans les détails, le jury voudrait également citer l'évidence clinique et insister sur l'effet démontré sur la morbidité et/ou la mortalité cardiovasculaire(s) dans des circonstances bien précises et dans le cadre d'indications bien précises, entre autres:
 - l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les IEC, le clopidogrel et les anticoagulants oraux...;
 - la gymnastique médicale et programmes de réhabilitation cardiaque;
 - certaines interventions chirurgicales et de revascularisation percutanée, et la pose de stents intracoronaires.

- La **prévention primaire** avec des médicaments hypolipémiants n'a de sens que dans le cas d'un risque élevé ou moyen.

- Le traitement de la dyslipidémie isolée n'est pas judicieux du tout:
 - pour chaque patient sans antécédents cardiovasculaires, on détermine en premier lieu le risque cardiovasculaire;
 - c'est surtout lors de présence d'1 ou plusieurs facteurs de risque qu'il y a lieu de mesurer les lipides sériques. Ce n'est que dans le cas d'un risque élevé (> 30% à 10 ans) ou moyen (20-30% à 10 ans) que la dyslipidémie doit être traitée par médicaments;
 - en l'absence de facteurs de risque, la mesure des lipides a moins de sens;
 - bien entendu, la prise en compte de tous les autres facteurs de risque modifiables est très importante.

- En outre, le jury veut enfoncer une porte ouverte en répétant que les modalités actuelles de remboursement des médicaments hypolipémiants sont dépassées et doivent être adaptées d'urgence aux connaissances actuelles. Le jury fait une proposition claire et réalisable.

- Le jury tient à remercier les auteurs de la revue de la littérature et les experts pour leurs excellents travaux préparatoires.

ADDENDUM 1: GLOSSAIRE DES TERMES EPIDEMIOLOGIQUES ET STATISTIQUES (1)

(Rédigé par le groupe bibliographique)

Risque: possibilité d'événement observé

Critère de jugement: résultat d'une intervention, par exemple: "guérison". Il est également appelé "end point" (EN: outcome). En fonction de la nature du critère choisi, une distinction peut être faite entre des end points forts comme le décès ou l'infarctus du myocarde et des end points intermédiaires. Les taux de lipides sériques par exemple, peuvent être considérés comme des end points intermédiaires lors d'une étude de l'effet d'une médication, le décès étant un end point fort.

Groupe d'intervention (i): le groupe de personnes qui fait l'objet de l'intervention (par exemple l'aténolol pour faire baisser la tension artérielle).

Groupe contrôle (c): le groupe de personnes qui ne fait pas l'objet de l'intervention évaluée mais reçoit soit un placebo soit une autre intervention (par exemple: étude comparative entre l'aténolol et le bisoprolol pour faire baisser la tension artérielle).

Risque absolu du résultat dans le groupe d'intervention (RAi): nombre de personnes avec résultat pour le critère évalué sur le nombre total de personnes du groupe d'intervention.

Risque absolu du résultat dans le groupe de contrôle (RAc): nombre de personnes avec résultat pour le critère évalué sur le nombre total de personnes du groupe de contrôle.

Risque relatif (RR): le quotient des deux risques absolus RAi et RAc.

RR lors d'une étude d'observation (par exemple une étude de cohorte): estimation du nombre de fois que la probabilité de résultat lors d'une exposition à un facteur de risque donné est plus grande ($RR > 1$) ou plus petite ($RR < 1$) que dans le groupe non exposé.

RR lors d'une étude d'intervention: estimation du nombre de fois que la probabilité de résultat dans le groupe d'intervention est plus grande ($RR > 1$) ou plus petite ($RR < 1$) que dans le groupe contrôle.

Modification (absolue) de risque (MAR): différence entre le risque de survenue du résultat dans le groupe d'intervention (ou groupe exposé) et le risque de cette même survenue dans le groupe de contrôle (groupe non exposé): $RAi - RAc$.

Réduction absolue de risque (RAR): MAR lors que celle-ci diminue

Augmentation absolue du risque (increase) (AAR): MAR lors que celle-ci augmente

Réduction relative du risque (RRR): le rapport entre la différence de risque entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle sur le risque dans le groupe de contrôle. Elle indique la réduction relative du risque de survenue du résultat suite à l'intervention.

Nombre de sujets à traiter (NST) (Number needed to treat - NNT): le nombre de personnes qui doivent subir l'intervention pour éviter un événement (résultat) donné.

$$\text{NST} = 1/\text{RAR}$$

Nombre de sujets nécessaires pour nuire (NSN) (Number Needed to Harm - NNH): le nombre de personnes qui doivent subir l'intervention pour observer un événement indésirable.

$$\text{NSN} = 1/\text{AAR} \times 100$$

Cote (Odds): le rapport entre la possibilité l'apparition d'une maladie par exemple et la possibilité d'absence d'apparition de celle-ci.

Rapport de cotes (Odds ratio - OR): le rapport entre 2 cotes. (utilisé pour calculer le risque relatif dans les études cas-témoin)

Incidence: le nombre de nouveaux malades ou nouvelles maladies au sein d'une population dans une période donnée (la plupart du temps, un an).

Prévalence: le nombre de malades ou de maladies dans une population à un moment donné.

Etude d'observation: étude durant laquelle n'a lieu aucune intervention (exemples : étude de cohorte, étude d'échantillonnage, étude cas-témoin...).

Intervalle de confiance (IC): dans une étude, une population entière ne peut être étudiée, mais bien un échantillon. L'intervalle de confiance indique le champ de valeurs au sein duquel se trouve, avec une certaine probabilité, la valeur réelle dans la population. La plupart du temps, la probabilité de 95% est utilisée. Lorsque l'on répète 100 fois la même étude avec différents échantillons dans la même population, 95 % des résultats se situent dans l'intervalle de confiance.

Biais: une erreur systématique dans une étude conduisant à un écart par rapport à la réalité.

(Biais de sélection, biais d'information, biais de publication...)

(Etude en) **Aveugle (ou insu) (blind):** signifie que soit les investigateurs soit les sujets, voit les 2 d'une étude expérimentale ne sont pas courant du traitement effectué.

Simple aveugle: signifie que la personne testée n'est pas au courant de l'intervention effectuée mais les chercheurs ou les praticiens le sont.

Double aveugle: signifie que ni la personne testée ni les investigateurs ne sont au courant de l'intervention effectuée.

Etude clinique (étude d'intervention): Etude clinique ayant pour but de tester l'efficacité et la sécurité d'une intervention ou d'un nouveau médicament.

Etude clinique contrôlée (ECT): un ou plusieurs groupes d'intervention sont comparés avec un ou plusieurs groupes contrôle ou groupes placebo.

Etude clinique randomisée contrôlée (RCT - ECR): est une étude clinique contrôlée dont la population étudiée est répartie de manière aléatoire dans un groupe d'intervention et dans un groupe contrôlé.

Cochrane Library

Initiative de la Cochrane Collaboration. Il s'agit d'une organisation internationale qui se donne comme but d'offrir un soutien lors de la prise de décisions avec références, en soins de santé. Elle le fait en publiant des revues systématiques et des méta-analyses sur les effets des interventions de santé. La Cochrane Library consiste en un certain nombre de banques de données.

Randomisation: distribution aléatoire des sujets à l'intérieur des groupes expérimentaux.

Secret de l'attribution (Concealment of allocation): fait référence au fait de tenir secret ou de cacher la répartition des patients entre les différents groupes expérimentaux.

Facteur de confusion, Variable confondante (Confounder): variable liée au facteur de risque ou à l'exposition à la maladie à étudier et pouvant influencer le résultat. Un facteur de confusion peut affaiblir ou renforcer un lien entre l'exposition et le résultat. S'il est perturbant, il peut suggérer une association inexistante ou occulter une association existante.

Standardisation: méthode pour corriger les répartitions inégales entre les groupes étudiés.

Stratification: répartition de la population étudiée dans différents sous-groupes selon certains critères comme l'âge, le sexe, le statut social, etc. Cette technique est appliquée pour minimiser l'influence des variables confondantes.

Valeur p: mesure de la probabilité lorsque la différence entre les résultats des études repose sur le hasard. Statistiquement significatif signifie que la différence trouvée ne repose pas sur le hasard. Si, par un test statistique, une valeur $p = 1$ est trouvée, la différence trouvée repose tout à fait sur le hasard. Avec une valeur p proche de 0, nous pouvons conclure que cette différence ne repose absolument pas sur le hasard et qu'il existe une réelle association. La plupart du temps, une valeur de 0,05 est admise pour indiquer une signification statistique, ce qui signifie que le risque que la différence trouvée repose sur le hasard est inférieure ou égale à 5%.

Pertinence clinique: un certain résultat d'intervention est pertinent d'un point de vue clinique lorsqu'il montre la possibilité de rester en bonne santé ou l'augmentation de cette possibilité. Il est tenu compte de l'efficacité de l'intervention, en établissant une comparaison entre la population étudiée et la population clinique à qui est destinée l'intervention, les effets indésirables et le coût de l'intervention.

Intention de traiter (intention to treat): dans une étude d'intervention, après l'incorporation aux groupes étudiés, plus rien n'est modifié. L'analyse s'effectue donc sur les résultats de tous les patients incorporés, indépendamment du fait qu'ils aient ou non suivi le traitement jusqu'au terme de l'étude.

Revue de la littérature (review): en partant d'une question d'étude claire, les articles pertinents et autres publications sont recherchés dans toutes les banques de données pertinentes, résumés, leur qualité est évaluée et les données intéressantes qui apportent une réponse à la question sont résumées.

Synthèse méthodique ou Revue systématique: en partant d'une question d'étude précise dans un domaine précis, toutes les études disponibles sont synthétisées de manière reproductible et compréhensible. Une information explicite est donnée sur la collection et la sélection des publications, à l'évaluation de la qualité et au résumé des résultats.

Méta-analyse: est une revue systématique dans laquelle les résultats des différentes études quantitatives sont analysés statistiquement (poolées).

Tableau à deux fois deux contingences ou tableau à quatre entrées (champs): les résultats de survenue d'un critère, par exemple malade ou pas, dans un groupe d'intervention par rapport à un groupe de contrôle peuvent être présentés dans un tableau à quatre entrées. Cela peut être fait également pour un examen diagnostique lorsqu'un résultat de test positif ou négatif fournit des informations sur le status réel, malade ou pas, de la personne examinée. Dans le cas des études cliniques, les risques ou chances peuvent être calculés, dans le cas d'un examen diagnostique, la sensibilité et la spécificité d'un test peuvent être calculées.

1. Etudes cliniques:

| | | | |
|--------------|----------|-----------------|---------|
| | résultat | pas de résultat | |
| intervention | a | b | a+b |
| contrôle | c | d | c+d |
| | a+c | b+d | a+b+c+d |

2. Examen diagnostique:

| | | | |
|------------------|--------|------------|---------|
| | malade | pas malade | |
| Résultat du test | | | |
| positif | a | b | a+b |
| négatif | c | d | c+d |
| | a+c | b+d | a+b+c+d |

Sensibilité d'un test: est la proportion des malades réels pour qui un résultat de test positif a été trouvé par rapport à toutes les personnes malades.

Spécificité d'un test: est la proportion de personnes saines pour qui un résultat de test négatif a été trouvé par rapport à toutes les personnes saines.

Référence:

Lexique établi sur la base de: van Driel M. Minerva. Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine, Interuniversitair Centrum voor Huisartsen Opleiding, Leuven 2001.

ADDENDUM 2

Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary

Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary

British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association

Priorities for CHD prevention in clinical practice

- (1) (a) Patients with established coronary heart disease
- (b) Patients with other major atherosclerotic disease
- (2) Patients with hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, family history of premature CHD, or a combination of these risk factors, which puts them at high risk of developing CHD or other atherosclerotic disease. Patients with diabetes mellitus are at particularly high risk of CHD

Patients with CHD or other major atherosclerotic disease

For all patients with coronary heart disease (angina, myocardial infarction) or other major atherosclerotic disease, every effort should be made to achieve the lifestyle, risk factor, and therapeutic targets given in the table. The care of coronary patients should embrace all aspects of cardiac prevention and rehabilitation.

Editorial by Jackson

Correspondence to:
British Cardiac Society, London
W1P 5AH

David Wood
chairman, working party

d.wood@ic.ac.uk

BMJ 2000;320:705-8

Lifestyle, risk factor, and therapeutic targets for prevention of coronary heart disease (CHD) in patients with established CHD or other atherosclerotic disease and in healthy people at high risk of developing this disease

Patients with CHD or other atherosclerotic disease

People without overt CHD or atherosclerotic disease at high risk (absolute CHD risk \geq 15% over 10 years)

Lifestyle targets for all patients

Stop smoking, make healthier food choices, increase aerobic exercise, and moderate alcohol consumption
Body mass index <25 kg/m² is desirable, with no central obesity

Targets for other risk factors

Blood pressure <140 mm Hg systolic and <85 mm Hg diastolic

- All patients to have blood pressure reduced to consistently $<140/85$ mm Hg
 - Systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 100 mm Hg: lifestyle advice and drug treatment if blood pressure is sustained at these levels on repeat measurements regardless of absolute CHD risk
 - Systolic blood pressure 140-159 mm Hg or diastolic blood pressure 90-99 mm Hg:

| | |
|---|---|
| CHD risk $\geq 15\%$ or target organ damage: Lifestyle advice and drug treatment if blood pressure is sustained at these levels on repeat measurements | If CHD risk $<15\%$ and no target organ damage: Lifestyle advice and reassess annually |
|---|---|
 - Systolic blood pressure <140 mm Hg and diastolic blood pressure <90 mm Hg: Lifestyle advice and reassess in 5 years

Total cholesterol <5.0 mmol/l (LDL cholesterol <3.0 mmol/l)

- All patients to have total cholesterol reduced to consistently below 5.0 mmol/l (LDL cholesterol <3.0 mmol/l)
 - Familial hypercholesterolaemia or other inherited dyslipidaemia: Lifestyle advice and drug treatment
 - Total cholesterol >5.0 mmol/l:

| | |
|--|--|
| CHD risk $\geq 15\%$: Lifestyle advice and drug treatment* if cholesterol sustained on repeat measurements | If CHD risk $<15\%$: Lifestyle advice; reassess annually if risk is close to 15% |
|--|--|

Patients with diabetes mellitus

Total cholesterol <5.0 mmol/l (LDL cholesterol <3.0 mmol/l)

Blood pressure <130 mm Hg systolic and <80 mm Hg diastolic (<125 mm Hg systolic and <75 mm Hg diastolic when there is proteinuria)

Optimal glycaemic control: HbA_{1c} $<7\%$

Cardioprotective drug treatment

- Aspirin for all patients
 - Aspirin (75 mg daily) in individuals aged >50 years whose hypertension, if present, is controlled
- β blockers at doses prescribed in clinical trials after myocardial infarction, particularly in high risk coronary patients and for at least 3 years
- Cholesterol lowering agents (statins) at doses prescribed in clinical trials
- ACE inhibitors at doses prescribed in clinical trials for patients with symptoms or signs of heart failure at time of myocardial infarction, or in those with persistent left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction $<40\%$)
- Anticoagulants for patients at risk of systemic embolisation with large anterior infarctions, severe heart failure, left ventricular aneurysm, or paroxysmal tachyarrhythmias

Screening of first degree blood relatives

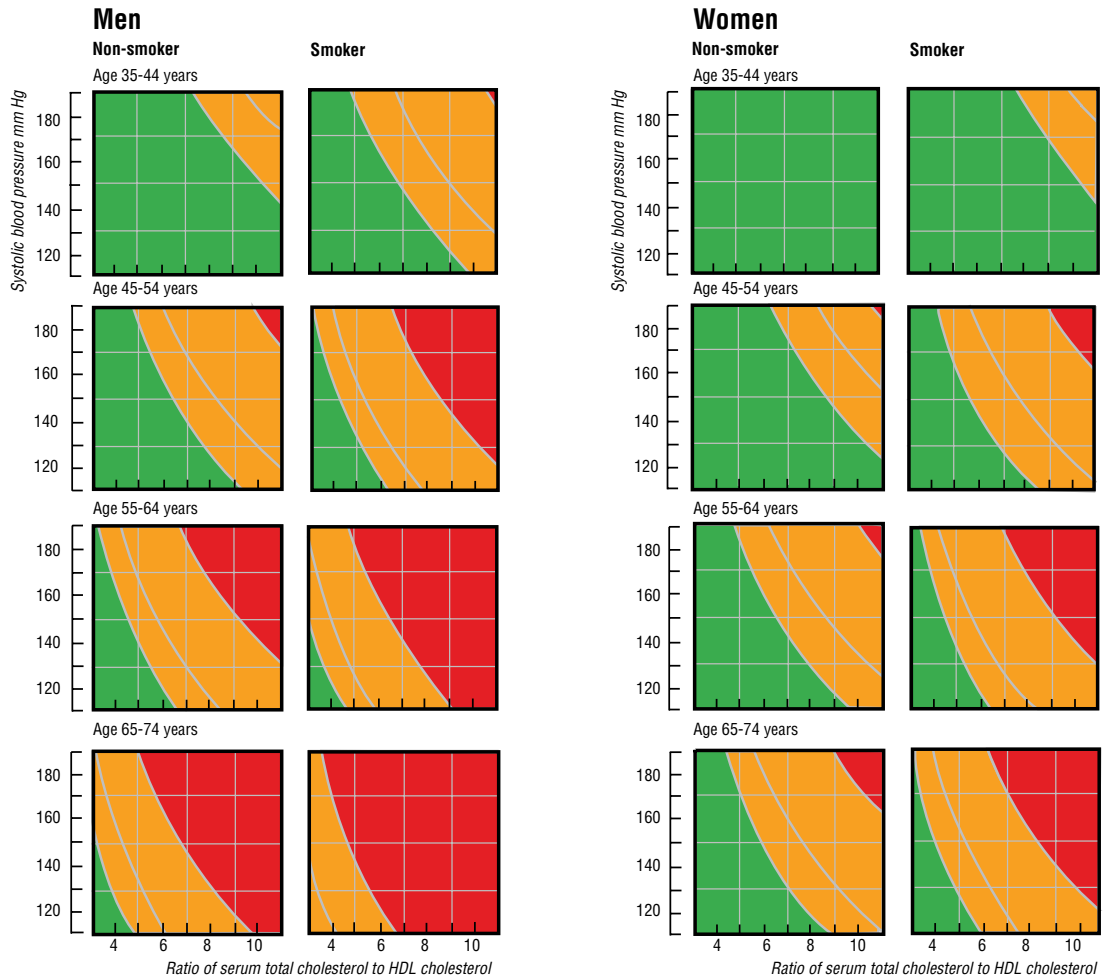
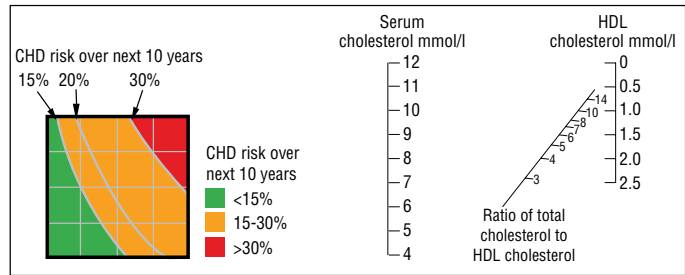
- Screening of first degree blood relatives (principally siblings and offspring aged 18 years or older) of patients with premature CHD (men <55 years and women <65 years) or other atherosclerotic disease is encouraged and in the context of familial dyslipidaemias is essential
 - Screen close relatives if familial hypercholesterolaemia or other inherited dyslipidaemia is suspected

LDL=low density lipoprotein; HbA_{1c}=glycated haemoglobin; ACE=angiotensin converting enzyme.

*If resources do not permit drug treatment at 15% then 30% is the minimum acceptable standard of care.

Joint British societies coronary risk prediction charts

No diabetes



Using the coronary risk prediction chart for primary prevention

These charts are for estimating the risk of coronary heart disease (non-fatal myocardial infarction and death from coronary heart disease) for individuals who have not developed symptoms of coronary heart disease or other major atherosclerotic disease. These charts are not appropriate for patients who have existing disease which already puts them at high risk. Such diseases are:

- Coronary heart disease or other major atherosclerotic disease
- Familial hypercholesterolaemia or other inherited dyslipidaemia
- Established hypertension (systolic BP > 160 mm Hg or diastolic > 100 mm Hg) or associated target organ damage
- Diabetes mellitus with associated target organ damage
- Renal dysfunction.

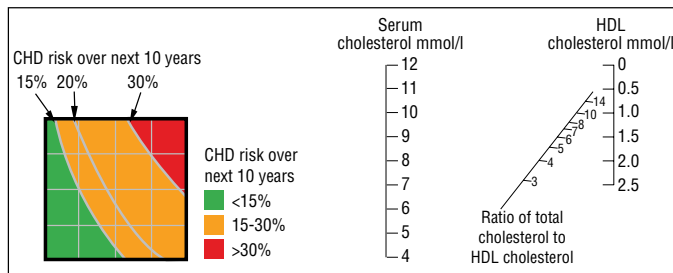
Drug treatment is required for all these patients to reduce risk of coronary heart disease.

Estimating risk

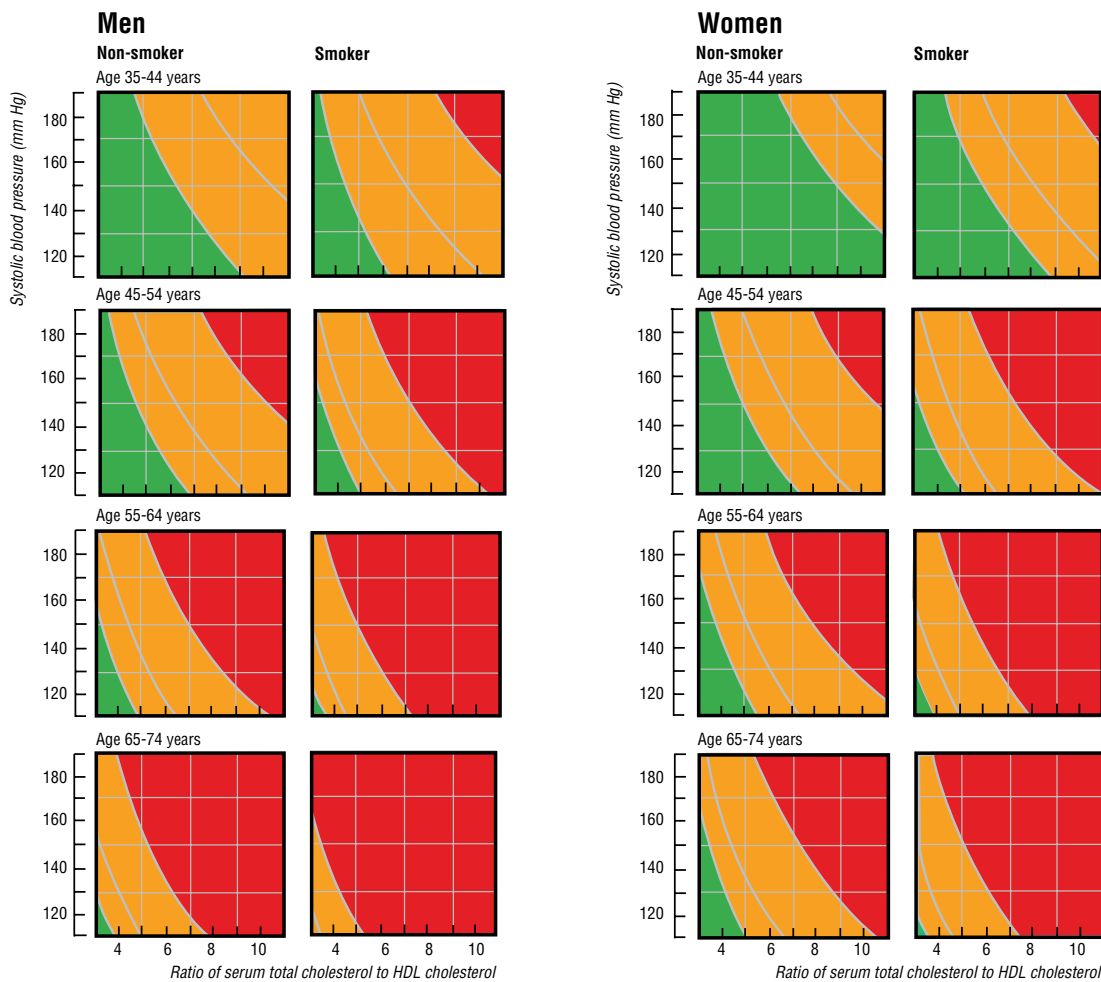
To estimate an individual's absolute 10 year risk of developing coronary heart disease, find the table for their sex, diabetes (yes/no), smoking status (smoker/non-smoker), and age. Within this square define the level of risk according to systolic blood pressure and the ratio of total cholesterol to high density lipoprotein (HDL) cholesterol. If there is no HDL cholesterol result, assume this is 1.0 mmol/l; then the lipid scale can be used for total cholesterol alone.

High risk individuals are defined as those whose 10 year risk of coronary heart disease exceeds 15% (equivalent to a cardiovascular risk of 20% over the same period). As a minimum, those at highest risk ($\geq 30\%$; red) should be targeted and treated now, and as resources allow others with a risk of $> 15\%$ (orange) should be progressively targeted.

**Joint British societies
coronary risk prediction chart**



Diabetes



Smoking status should reflect lifetime exposure to tobacco and not simply tobacco use at the time of risk assessment.

The initial blood pressure and the first random (non-fasting) total cholesterol and HDL cholesterol measurement can be used to estimate an individual's risk. However, the decision on using drug treatment should be based on repeat measurements of risk factors over a period of time. The chart should not be used to estimate risk if treatment of hyperlipidaemia or blood pressure has already been started.

Risk of coronary heart disease is higher than indicated in the charts for:

- Patients with a family history of premature coronary heart disease (<55 years in men and <65 years in women), which increases the risk by a factor of approximately 1.5
- Those with raised triglyceride concentrations

- Those who are not diabetic but have impaired glucose tolerance
- Women with premature menopause
- Ages approaching the next age category: as risk increases exponentially with age, the risk will be closer to the higher decennium for the last four years of each decade.

In ethnic minorities the risk chart should be used with caution as it has not been validated in these populations.

The estimates of risk from the chart are based on groups of people, and in managing an individual patient the doctor also has to use clinical judgment in deciding how intensively to intervene on lifestyle and whether or not to use drug treatment.

A patient can be shown on the chart the direction in which the risk of coronary heart disease can be reduced by changing smoking status, blood pressure, or cholesterol.

People at high risk without clinically overt CHD or other major atherosclerotic disease

Patients with hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, family history of premature coronary heart disease, or a combination of these risk factors, are at high risk of developing coronary heart disease or other atherosclerotic disease. Patients with diabetes mellitus are at particularly high risk. Individuals at high multifactorial risk of developing coronary heart disease, or other atherosclerotic disease, can be identified from the coronary risk prediction chart (figure).

As absolute risk of coronary heart disease (non-fatal myocardial infarction or death from coronary heart disease) increases, so lifestyle intervention should be intensified. Introducing drug treatment for raised blood pressure or lipid concentrations should be strongly determined by the absolute level of risk of developing disease (see table). An absolute risk of coronary heart disease $\geq 15\%$ (equivalent to a cardiovascular risk of 20%) over 10 years is sufficiently high to justify drug treatment.

Exceptions to treatment based on absolute risk are:

- Hypertension (systolic blood pressure > 160 mm Hg or diastolic blood pressure > 100 mm Hg) or hypertension with associated target organ damage
- Familial hypercholesterolaemia or other inherited dyslipidaemia
- Diabetes mellitus with associated target organ damage.
- Drug treatment is required for all these patients to reduce the risk of coronary heart disease (and cardiovascular risk).

A staged approach to managing patients at high risk is advised. As a minimum, those with an absolute

Other resources available from the British Heart Foundation

- BHF Factfiles 8/99 and 9/99
- Colour wall poster of the coronary risk prediction chart
- Cardiac risk assessor program to estimate absolute risk of coronary heart disease (or cardiovascular risk) on a personal computer
- Contact the British Heart Foundation (tel: 020 7935 0185; fax: 020 7486 1273)

coronary heart disease risk $\geq 30\%$ should be targeted and treated now and, as resources allow, individuals with a risk $\geq 15\%$ should be progressively targeted. For all high risk patients, every effort should be made to achieve the lifestyle, risk factor, and therapeutic targets given in the table.

The coronary risk prediction chart is reproduced (and modified) with permission from *Heart* 1998;80:S1-29. © The University of Manchester.

Competing interests: None declared.

Key references

Wood DA, Durrington P, McInnes G, Poulter N, Rees A, Wray R. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80(suppl):S1-29.

British Hypertension Society. Guidelines for hypertension management 1999:summary. *BMJ* 1999;319:630-5.

A very peculiar dream

Fifteen years ago I unexpectedly took over a rural singlehanded practice in the north east of Scotland after finishing my trainee year. Although I liked the idea of country practice, socially and culturally it was a big change from my previous life as a city dweller. I was born, educated, and trained as a doctor in Dublin. Looking back I am glad that I had the privilege to develop the practice and witness the changes and growth of a village community. Indeed, although my wife (who is now the part time partner in the practice) and I have happily settled, the first few years were definitely the most difficult ones.

As an incoming young GP it was expected that I would attend the annual Christmas pensioners' party along with my wife, the minister, and various other village dignitaries. Not being a natural extrovert I reluctantly performed my duties. The first couple of years was particularly difficult as I did not know many of the patients—being the GP in a small village meant that everyone was a patient. What made it worse was that my predecessor seemed to have been such a success at these occasions.

Anyhow, after several years I was not sent the ritual invitation—at least I don't remember getting one. To this day I have a nagging doubt that I may have forgotten about it and thereafter never been invited back. A blessing in disguise?

Then came my dream, which must now be nearly 10 years old.

I dreamt that I was back at the pensioners' party, but I was at ease and happy. I was circulating among the pensioners after the meal as was customary. I was chatting and joking with them and knew them all well. We were talking about old times and I could

remember every detail about their medical histories. They told me that they were getting on well and indeed seemed to be in good health.

Of course, I knew that they had all died some months or years previously, but nothing seemed strange or eerie about this scenario. I was pleased to meet them again and nobody seemed to have any grudges about my care of them in their terminal illnesses, which was a relief. It was nice to get that positive feedback. We shook hands and exchanged pleasantries about our families. As the evening came to an end they eventually left and I was sorry to see them go, knowing that this was our last meeting. It was indeed the only pensioners' party that I truly enjoyed.

When I woke up I was bewildered and amused at such a powerful dream, knowing that there must be Freudian connotations.

Robin Gatenby *general practitioner, Aberchirder, Aberdeenshire*

We welcome articles of up to 600 words on topics such as *A memorable patient, A paper that changed my practice, My most unfortunate mistake*, or any other piece conveying instruction, pathos, or humour. If possible the article should be supplied on a disk. Permission is needed from the patient or a relative if an identifiable patient is referred to. We also welcome contributions for "Endpieces," consisting of quotations of up to 80 words (but most are considerably shorter) from any source, ancient or modern, which have appealed to the reader.