

Statines

En Auvergne, 11,9 % des personnes ont consommé au moins un hypolipémiant au cours d'une année. Les hypolipémiants ont représenté 7,8 % des montants remboursés et les statines 86,5 % des montants remboursés des hypolipémiants.

Au cours du dernier trimestre 2000, 8,4 % des français (soit cinq millions) ont bénéficié d'un traitement hypolipémiant[1]. En 2002, pour le régime général, le montant remboursé pour les hypolipémiants était de 770 millions d'euros ; les statines représentaient à elles seules 82 % du coût de cette classe[2].

Ces données de consommation et de coût sont pour partie corrélées à l'importante prévalence de la maladie coronaire qui serait responsable, en France, chaque année, de 120 000 infarctus et 40 000 décès[3]. Avec le tabagisme, l'hypertension artérielle et le diabète, l'hypercholestérolémie constitue en effet l'un des quatre facteurs de risque cardio-vasculaire sur lesquels il est possible d'agir.

En 2002, une enquête concernant les pratiques d'instauration des traitements hypolipémiants a identifié[4] :

- 89 % d'installations de traitement en prévention primaire dont 61 % avec un score de risque ≤ 1 .
- 33 % de patients sans détermination préalable du LDL cholestérol avant instauration de traitement et parmi les patients avec détermination du LDL cholestérol, 50 % avec une valeur de LDL cholestérol ne justifiant pas l'instauration de traitement.

Les enseignements issus de récentes études d'intervention ont fait évoluer les bases de la prévention cardio-vasculaire[5-7] et les référentiels 2005 de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

(AFSSAPS) concernant l'instauration d'un traitement médicamenteux introduisent de nouvelles règles[8] :

- pour les patients dyslipidémiques âgés de 70 à 80 ans,
- et pour les patients atteints de maladie coronaire avérée, de maladie vasculaire avérée, de diabète de type 2 ou présentant un haut risque cardio-vasculaire.

Ce présent numéro :

- décrit la consommation des hypolipémiants, en région Auvergne en terme de prévalence et de coût,
- apprécie le respect des règles de prescription des hypolipémiants notamment en ce qui concerne les associations déconseillées ou contre indiquées et les examens complémentaires de suivi biologique.

Sommaire

1. Consommation d'hypolipémiants 2
2. Coût des hypolipémiants 2
3. Hypolipémiants et surveillance hépatique ... 2
4. Statines et risque musculaire 2
5. Références 3
6. Prise en charge du patient dyslipidémique (Recommandations AFSSAPS 2005) 4

1. Consommation d'hypolipémiants, Auvergne, 2003

11,9 % des personnes ont consommé au moins un hypolipémiant. Avant 60 ans, les taux spécifiques de consommateurs sont supérieurs chez les hommes (Fig. 1).

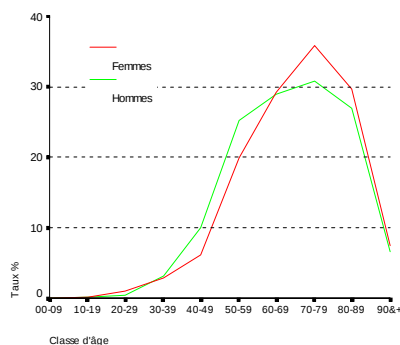


Fig. 1 - Taux spécifiques de personnes avec hypolipémiants selon l'âge et le sexe

4,2 % des personnes ont consommé au moins un fibrate, 3,7 % des hommes et 4,7 % des femmes (Fig. 2).

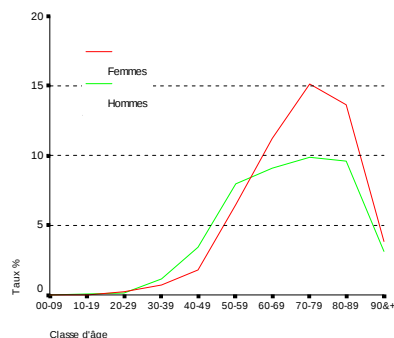


Fig. 2 - Taux spécifiques de personnes avec fibrates selon l'âge et le sexe

7,7 % des personnes ont consommé au moins une statine, 8,0 % des hommes et 7,4 % des femmes (Fig. 3).

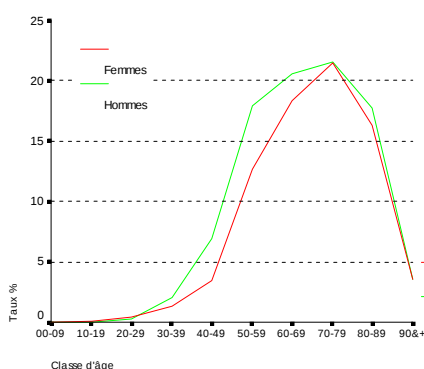


Fig. 3 - Taux spécifiques de personnes avec statines selon l'âge et le sexe

2. Coût des hypolipémiants, Auvergne, 2004

Les hypolipémiants ont représenté 7,8 % des montants remboursés.

Les statines ont représenté 86,5 % des montants remboursés des hypolipémiants, et les fibrates 10,8 % (Tableau I).

Tableau I : Principaux hypolipémiants selon les montants remboursés en 2004

	Montant remboursé	Pourcentage	Pourcentage cumulé
PRAVASTATINE	6937575	32,5	32,5
ATORVASTATINE	5879580	27,5	60,0
SIMVASTATINE	4285793	20,1	80,1
FENOFIBRATE	1771862	8,3	88,4
FLUVASTATINE	1038918	4,9	93,3
BENFLUOREX	466217	2,2	95,4
ROSUVASTATINE	319843	1,5	96,9
CIPROFIBRATE	283345	1,3	98,3
BEZAFIBRATE	201546	,9	99,2
COLESTYRAMINE	105414	,5	99,7
GEMFIBROZIL	55656	,3	100,0
TIADENOL	7915	,0	100,0
Total	21353664	100,0	

3. Hypolipémiants et surveillance hépatique, Auvergne, 2004

• Les références

Les statines et les fibrates exposent au risque de cytolyse hépatique justifiant une surveillance des transaminases lors des bilans lipidiques[10].

Le contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les trois mois qui suivent l'instauration d'un traitement hypolipémiant. Ultérieurement, il n'existe pas de données scientifiques permettant de proposer une périodicité à ces contrôles. Dans ces conditions, en l'absence de point d'appel et chez les patients dont les transaminases étaient normales, un contrôle annuel est recommandé (Accord professionnel [8]). L'arrêt de traitement est justifié devant une augmentation persistante (contrôlée à un mois) des ASAT ou des ALAT, au delà de trois fois la limite supérieure à la normale. Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant des grandes quantités d'alcool ou ayant des antécédents hépatiques[7].

• Les pratiques observées

Parmi les 104 600 personnes avec au moins une délivrance de statines ou de fibrates au cours de l'année 2004 en Auvergne, 31 % n'ont eu aucune surveillance des transaminases.

4. Statines et risque musculaire, Auvergne, 2004

• Les références

Il n'y a pas lieu d'associer plusieurs hypocholestérolémiants de la même classe pharmacologique[10].

Il n'y a pas lieu d'associer statines et fibrates, en raison du risque d'addition des effets indésirables, notamment musculaires, sauf en cas d'hyperlipidémies sévères non contrôlées et associées à un risque vasculaire élevé[10].

En août 2001, la cériavastatine a été retirée du marché par les laboratoires Bayer suite à des cas de rhabdomyolyses sévères parfois fatales. Celles ci ont été observées principalement aux USA entre 1999 et 2001 et sont survenues essentiellement en association avec le gemfibrozil et/ou aux dosages forts de cériavastatine (> 0,4 mg)[11].

L'AFSSAPS, en liaison avec l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) a fait en juin 2002 un point approfondi des connaissances sur le risque musculaire lié à l'utilisation des statines dont les principales conclusions sont [11] :

- pour atorvastatine, fluvastatine et simvastatine, la posologie maximale autorisée de 80 mg est réservée aux hypercholestérolémies sévères, résistantes aux doses usuelles,
- associations médicamenteuses contre indiquées, augmentant le risque musculaire : simvastatine et atorvastatine en association avec itraconazole, kétoconazole, delavirdine, antiprotéases,
- associations médicamenteuses déconseillées augmentant le risque musculaire : toutes les statines en association avec les fibrates, eux mêmes toxiques pour le muscle (prescriptions réservées à certaines hyperlipidémies mixtes sévères),
- il n'y a pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale. Il est nécessaire d'effectuer un dosage des CPK avant traitement dans les situations à risque : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans,
- tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage de CPK ; à l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt en l'absence de signe clinique.

• Les pratiques observées

Associations de deux fibrates de classes ATC différentes : 13 délivrances concernant 10 personnes.

Associations de deux statines de classes ATC différentes : 83 délivrances concernant 68 personnes.

Associations de statines et fibrates : 788 délivrances concernant 223 personnes.

Personnes avec posologie moyenne quotidienne de statines supérieure à 80 mg par jour : 87 personnes.

Associations « simvastatine ou atorvastatine » et « itraconazole, kétoconazole, delavirdine ou antiprotéases » : six délivrances concernant six personnes.

5. Références

- [1] Weill A, Païta M, Saba G *et al.* La population traitée par hypolipémiants : les données de remboursement du régime général de l'assurance maladie. Communication orale. Colloque ADELFI AMIP de pharmacologie-épidémiologie, Paris, octobre 2002. (http://adelfi.isped.u-bordeaux2.fr/INFOS/COMPTE-RENDUS/ COLLOQUE-PHARM-EPID/coll_Pharm_epidemiologie.pdf).
- [2] Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). MEDICAM. Les médicaments remboursés par le régime général d'assurance maladie au cours des années 2001 et 2002. Paris : CNAMTS ; 2003.
- [3] Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques (DREES). Données sur la situation sanitaire et sociale en France 2002, annexe A au projet de loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2003. Paris : DREES ; 2002.
- [4] Evaluation des pratiques: enquête nationale inter-régimes. Pratiques d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. Paris: CNAMTS, Echelon national du service médical ;2003.
- [5] Heart Protection Study Collaborative Group. MCR/HBF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- [6] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- [7] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial : Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- [8] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Prise en charge du patient dyslipidémique. Paris AFSSAPS ; 2005 (<http://afssaps.sante.fr>).
- [9] Haute autorité de santé : Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Paris : HAS ; 2004.
- [10] Haute autorité de santé. Secrétariat général de la commission de transparence. Fiches de transparence, hypolipémiants 1999.
- [11] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Mise au point sur le risque musculaire des statines. Mise à jour 4 juin 2002 (<http://afssaps.sante.fr>).

Méthode : origine des données

Le régime général de l'assurance maladie des travailleurs salariés dispose d'une base de données où sont enregistrées toutes les prescriptions remboursées aux assurés sociaux avec l'identification précise des médicaments (sous forme de code CIP^a) et des examens biologiques (sous forme d'actes NABM^b).

La population étudiée aux paragraphes 2, 3 et 4 était l'ensemble des assurés et bénéficiaires du régime général des travailleurs salariés *stricto sensu*^c, affiliés dans l'une des quatre caisses primaires d'assurance maladie de la région Auvergne et auxquels a été remboursé pendant l'année 2004 au moins un hypolipémiant. Pour le paragraphe 1, la période de remboursement était l'année 2003.

^a Le code CIP (Club Inter-Pharmaceutique) est le numéro d'identification à sept chiffres de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) attribué à chaque spécialité pharmaceutique et publié au Journal Officiel.

^b NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale.

^c La région Auvergne compte 1 317 718 habitants dont 67 % sont affiliés au Régime général *stricto sensu* (le Régime général *stricto sensu* exclut les sections mutualistes telles que la mutuelle générale de l'Education nationale, la mutuelle de la Fonction publique, la mutuelle générale des PTT, les mutuelles étudiantes, etc...).

Les hypolipémiants étudiés

Famille des médicaments	DCI	Nom commercial
Statines	atorvastatine	Tahor®
	fluvastatine	Fractal®, Lescol®
	pravastatine	Elisor®, Vasten®
	rosuvastatine	Crestor®
	simvastatine	Lodales®, Zocor®
Fibrates	bézafribrate	Béfizal®
	fénofibrate	Lipanthyl®, Féfégor®, Sécalip®
	ciprofibrate	Lipanon®
	gemfibrozil	Lipur®
Inhibiteur de l'absorption intestinale	ézétimide	Ezétrol®
Résine chélatrice des acides biliaires	cholestyramine	Questran®
Autres hypolipémiants	vitamine E	Tocolon®, Tocopa®
	oméga 3 polyinsaturés	Maxepa®
	acide nicotinique	Niaspan® (non commercialisé)
	benfluorex	Médiator®