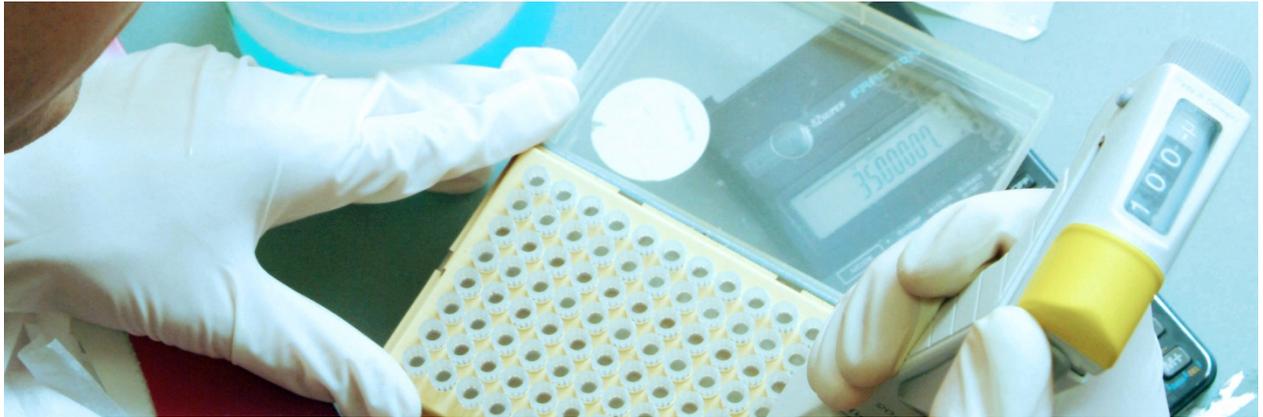


Le traitement par statines en tant que prévention primaire des maladies cardiovasculaires



Rapport du 30 novembre 2013

Organe scientifique Swiss Medical Board

Conseil d'experts :

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. méd. Dr. phil., Professeure ordinaire d'éthique biomédicale, Université de Zurich
- Eva Cignacco, Dr. (PhD Nursing Sciences), dipl. Sage-femme, Institut des sciences infirmières, Université de Bâle
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Professeur ordinaire d'économie de la santé, Université de Bâle
- Peter Jüni, Prof. Dr. méd., Professeur d'épidémiologie clinique, Université de Berne (jusqu'au 30/08/2013)
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. méd., ém. Professeur de pharmacologie clinique et toxicologie, Université de Zurich, président de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM)
- Urs Metzger, Prof. Dr. méd. Dr. h.c., médecin-chef ém. chirurgie, Zurich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur utr., Professeure ordinaire de droit pénal, procédure pénale et droit de la médecine, Université de Zurich

Secrétariat :

- Max Baumann, Prof. Dr. jur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. théol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Brida von Castelberg, Dr. méd., Institut Dialog Ethik
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, ND MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sociologue M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. méd. MPH, Ernst Basler + Partner

Mentions légales

Organe scientifique Swiss Medical Board

Secrétariat

Zollikerstrasse 65

8702 Zollikon

Suisse

info@medical-board.ch

www.swissmedicalboard.ch

Kurzfassung

Unter dem Begriff "Statine" werden Arzneimittel zusammengefasst, die zur Behandlung von zu hohen Blutspiegeln von Cholesterin eingesetzt werden; hohe Cholesterinwerte stellen einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Die Behandlung mit Statinen bei Patientinnen und Patienten, die bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden (z.B. koronare Herzerkrankung) oder gar ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben (z.B. einen Herzinfarkt), ist international weitgehend unumstritten.

Im vorliegenden Bericht des Swiss Medical Board wird die Frage bearbeitet, ob eine Verschreibung von Statinen bei Personen, die **keine** diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen, mit einem relevanten Vorteil bezüglich Anzahl möglicher künftiger kardiovaskulärer Ereignisse, der Überlebensdauer und der Lebensqualität verbunden ist (sogenannte "Primärprävention").

Auf Basis der bestehenden Literatur kann gefolgert werden, dass Statine auch in dieser Patientengruppe das Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis zu senken vermögen. Allerdings ist ein hoher Cholesterinwert nur einer von vielen Risikofaktoren und die Einnahme von Statinen kann auch mit unerwünschten Wirkungen verbunden sein. Bei Personen mit einem niedrigen Risiko für ein künftiges kardiovaskuläres Ereignis ist das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis einer Statinbehandlung ungünstig.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Eine Verschreibung von Statinen zur Primärprävention soll erst in Betracht gezogen werden, wenn die anderen Möglichkeiten zur Reduktion der Risikofaktoren ausgeschöpft sind.**
- **Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis muss individuell gemäss den gültigen Guidelines bestimmt werden.**
- **Eine Verschreibung von Statinen in der Primärprävention ist bei einem Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis von unter 7,5%¹ (gemäss ESC-Score) nicht indiziert.**

¹ Korrektur im Mai 2014 von 10% auf 7,5% aufgrund des verdankenswerten Hinweises eines Fachspezialisten auf eine Unstimmigkeit in der Berechnung.

Abrégé

Le terme « statines » désigne les médicaments utilisés pour le traitement des hypercholestérolémies ; les taux de cholestérol élevés constituent un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Le traitement aux statines des patients souffrant déjà d'une maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne, par exemple) ou ayant déjà subi un accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, par exemple) fait largement consensus à l'échelle internationale.

Le présent rapport du Swiss Medical Board se penche sur la question de savoir si la prescription de statines chez les personnes ne présentant **pas** de maladie cardiovasculaire est associée à un avantage appréciable quant au nombre d'accidents cardiovasculaires pouvant survenir ultérieurement, en termes de survie et de qualité de vie (ce que l'on appelle la « prévention primaire »).

Sur la base de la littérature existante, on peut conclure que les statines permettent également de réduire le risque d'un accident cardiovasculaire chez les patients de cette catégorie. Toutefois, une cholestérolémie élevée n'est que l'un des nombreux facteurs de risque et la prise de statines peut aussi être associée à des effets indésirables. Chez les personnes à faible risque d'accident cardiovasculaire futur, le rapport coût-efficacité du traitement par statines est défavorable.

Les enseignements de la présente analyse conduisent aux recommandations suivantes :

- **La prescription de statines en prévention primaire ne doit être envisagée que lorsque les autres possibilités de réduction des facteurs de risque sont épuisées.**
- **Le risque d'accident cardiovasculaire doit être déterminé au cas par cas conformément aux directives applicables.**
- **La prescription de statines en prévention primaire est contre-indiquée en cas de risque d'accident cardiovasculaire mortel de moins de 7,5%² (selon le score de l'ESC).**

² Corrigé en mai 2014 de 10% à 7.5% suite à une erreur de calcul signalée par un spécialiste."

Summary

The term "statins" is a collective designation for pharmaceutical products which are used in the treatment of high cholesterol blood levels. High cholesterol levels represent a risk factor with regard to cardiovascular disorders. Treatment with statins among patients who are already suffering from a cardiovascular disorder (such as coronary heart disease), or who have actually suffered a cardiovascular event (such as cardiac infarct, or heart attack) is largely undisputed internationally.

In the present report by the Swiss Medical Board the issue is addressed as to whether the prescribing of statins among persons who do **not** present any diagnosed cardiovascular disorder is associated with an advantage of relevance with regard to the number of possible future cardiovascular events, survival time, and quality of life (referred to as "primary prevention").

On the basis of the present literature it can be deduced that, in this patient group too, statins may reduce the risk of a future cardiovascular event. However, a high cholesterol value is only one of many risk factors, and the administration of statins may also be associated with undesirable effects. Among persons with a low risk of a future cardiovascular event, the costs-effectiveness ratio of a statin treatment is unfavourable.

The findings from the present investigation lead to the following recommendations:

- **The prescription of statins for primary prevention should only be taken into consideration when the other possibilities for the reduction of the risk factors have been exhausted.**
- **The risk of a cardiovascular event must be determined individually, in accordance with the applicable guidelines.**
- **The prescription of statins in primary prevention is not indicated when the risk of a fatal cardiovascular event is less than 7,5%³ (according to the ESC score).**

³ Corrected from 10% to 7.5% in May 2014 after a specialist kindly pointed out an error in the calculation.

Avant-propos

Le Swiss Medical Board analyse et évalue les méthodes de diagnostic et les interventions thérapeutiques d'un point de vue médical, économique, éthique et juridique. Il s'agit en premier lieu d'évaluer le rapport coût-efficacité des prestations thérapeutiques qui sont financées par le biais de l'assurance obligatoire des soins, puis de formuler des recommandations à l'attention des décideurs politiques et des prestataires. L'objectif est d'assurer l'utilisation optimale des moyens disponibles. Pour l'explication des prémisses et de la démarche méthodologique, prière de se reporter au rapport « Évaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique (situation au 31 octobre 2011) ». Ce rapport est disponible sur le site Internet du Swiss Medical Board (www.swissmedicalboard.ch).

L'Organe scientifique interdisciplinaire, indépendant de l'administration, des prestataires et de l'industrie, est composé d'un conseil d'experts et de l'équipe du Secrétariat. Ils élaborent les rapports et formulent des recommandations en tant que base de décisions à l'attention de l'Association. Des spécialistes externes sont mis à contribution en fonction des sujets.

L'Association est responsable du choix des sujets et de la mise en œuvre des recommandations.

Le présent rapport, intitulé « Le traitement par statines en tant que prévention primaire des maladies cardiovasculaires », a été élaboré entre les mois de février et novembre 2013. Le traitement de fond des différents chapitres ainsi que la formulation du rapport ont été effectués par l'équipe du Secrétariat. Les versions initiales du rapport ont été examinées par le Conseil d'experts et discutées conjointement avec l'équipe du Secrétariat dans le cadre de quatre ateliers du Swiss Medical Board. La version finale du rapport et de ses recommandations a été approuvée en novembre 2013.

Des spécialistes du sujet étudié ont été mis à contribution, sur proposition de la FMH, pour la préparation du présent rapport :

- Erik von Elm, PD Dr. méd. IUMSP, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne
- Christoph Meier, Prof. Dr. méd., Stadtspital Triemli, Zurich
- Nicolas Rodondi, Prof. Dr. méd., Inselspital, Berne

Ces spécialistes ont été interrogés au cours d'un entretien de deux heures environ par deux représentants de l'équipe du Secrétariat sur les divers aspects de la problématique et invités à prendre position, notamment sur la partie médicale du présent rapport (chapitres 1 à 4). Le Swiss Medical Board remercie ces spécialistes pour leurs précieuses contributions. Ils n'ont cependant pas été associés à l'établissement de la version finale du rapport. Le rapport et en particulier les recommandations ont été élaborés et adoptés par le Secrétariat et le Conseil d'experts du Swiss Medical Board et ne reflètent donc pas nécessairement l'opinion des spécialistes.

Table des matières

Kurzfassung.....	I
Abrégé.....	II
Summary	III
Avant-propos.....	IV
1 Introduction	1
1.1 Situation initiale.....	1
1.2 Problématique	3
1.3 Recherche bibliographique.....	3
2 Effets médicaux	7
2.1 Effets souhaités	7
2.1.1 Résultats des études.....	7
2.1.2 Discussion des résultats.....	9
2.2 Effets indésirables.....	15
2.3 Évaluation de l'effet en QALY	17
2.3.1 Hypothèses et calculs.....	18
3 Coûts.....	21
4 Comparaison coûts-effet.....	23
4.1 Rapport coût-efficacité.....	23
4.2 Discussion	23
4.3 Impact sur les dépenses de santé	24
5 Considération des aspects éthiques.....	26
5.1 Évaluation des fondements scientifiques.....	27
5.2 Considération d'éthique sociale	26
5.3 Considération d'éthique individuelle.....	29
6 Considération des aspects juridiques.....	30
6.1 Fondements	31
6.2 Conséquences concernant la conformité EAE.....	32
7 Résumé, appréciation globale et recommandations	34
7.1 Résumé et appréciation globale.....	35
7.2 Recommandations	38
A1 Bibliographie	
A2 Vue d'ensemble des études primaires incluses dans les méta-analyses	
A3 Génériques de statines disponibles en Suisse	

1 Introduction

1.1 Situation initiale

Le cholestérol est un composant important des membranes cellulaires et représente en outre le stade préliminaire des acides biliaires et de différentes hormones. Le cholestérol est donc vital pour le bon fonctionnement du corps. Si la majeure partie du cholestérol est produite par le corps, il est également en partie absorbé à travers la nourriture. Comme le cholestérol n'est pas soluble dans l'eau, il se lie dans le sang à ce que l'on appelle des « protéines de transport » qui sont classées et désignées en fonction de leurs caractéristiques physiques (densité) : on distingue ainsi les lipoprotéines de haute densité (HDL), les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Ces fractions protéiques remplissent diverses tâches dans le métabolisme : la fraction HDL transporte le cholestérol excessif depuis les tissus jusqu'au foie, où il est décomposé en acides biliaires. La fraction LDL (et dans une moindre mesure la fraction VLDL) transporte le cholestérol produit par le corps jusqu'aux tissus.

Des taux de cholestérol (trop) élevés dans le sang constituent (comme ceux d'autres lipides sanguins) un facteur de risque de maladies cardiovasculaires⁴, en sus des autres facteurs de risque (p. ex. tabac, hypertension, etc.).

En raison de ce risque accru de maladies cardiovasculaires, certaines valeurs limites de cholestérol sont recommandées. Selon les directives de la Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology) [Perk et al., 2012], il convient, en général, de ne pas dépasser les valeurs limites⁵ suivantes :

- Cholestérol total dans le plasma : 5 mmol/l (~190 mg/dl)
- Cholestérol LDL dans le plasma : 3 mmol/l (~115 mg/dl)

Le terme « statines » désigne des médicaments qui interviennent au niveau cellulaire dans la synthèse du cholestérol. Les statines bloquent un enzyme (HMG-CoA) essentiel pour la synthèse du cholestérol. Le blocage de cet enzyme permet de réduire la production de cholestérol dans le corps. Cette réduction de la synthèse se traduit par un déficit relatif de cholestérol dans les cellules, lequel incite les cellules à produire plus de récepteurs LDL, qui absorbent la fraction de cholestérol LDL du sang ; ce processus encourage parallèlement la formation de la fraction HDL, ce qui se traduit par une réduction des lipides sanguins dans le système cardiovasculaire. Les statines sont donc essentiellement utilisées pour faire baisser les taux de cholestérol en cas de

⁴ Il est ici fait essentiellement référence aux maladies coronariennes en tant que processus lent ainsi qu'à des accidents aigus comme les infarctus du myocarde et les AVC. Les études cliniques s'abstiennent cependant souvent de mesurer ces « effets réels » et mesurent plutôt, en tant que paramètre de substitution, une valeur biologique comme le taux de cholestérol, qui est alors corrélée avec les « effets réels ».

⁵ Ces valeurs limites sont mentionnées à titre purement informatif : le présent rapport n'a pas pour objet d'évaluer le bien-fondé de ces valeurs. On notera par ailleurs, que selon les directives susmentionnées, ces valeurs limites varient en fonction de la présence d'autres facteurs de risque. Pour la prévention d'un accident cardiovasculaire, l'élimination/le traitement de ces facteurs de risque supplémentaires est déterminant, si bien qu'il est généralement impossible d'indiquer ici à partir de quel taux de cholestérol un traitement aux statines s'impose.

troubles du métabolisme lipidique (hypercholestérolémie). La première statine a été synthétisée en 1976 au Japon ; la lovastatine a été la première substance autorisée pour le traitement de patients humains en 1987. Six statines différentes (classées en fonction de leur substance pharmacologique) figurent aujourd'hui dans la liste des spécialités en Suisse :

- atorvastatine (Sortis®, Pfizer)
- fluvastatine (Lescol®, Novartis)
- pitavastatine (Livazo®, Eli Lilly)
- pravastatine (Selipran®, Bristol-Myers-Squibb)
- rosuvastatine (Crestor®, Astra Zeneca)
- simvastatine (Zocor®, MSD Merck Sharp & Dohme)

On recense en outre des produits génériques de différentes marques pour quatre des substances susmentionnées (voir annexe A3). Il existe des différences pharmacocinétiques⁶ entre les substances individuelles et par là même des différences en termes d'efficacité et de survenue d'effets indésirables chez certaines catégories de patients, ainsi que des différences d'applicabilité selon les différentes catégories de patients. Le présent rapport n'a cependant pas pour objet d'évaluer en détail chacune de ces substances, mais plutôt d'examiner sommairement l'« effet de classe » des statines.

Plusieurs grandes études randomisées ont démontré que le degré de réduction de la fraction LDL dans le sang est directement corrélé à une réduction du risque d'accident cardiovasculaire (p. ex. un infarctus du myocarde ou un AVC) [Baigent et al., 2010] et ce notamment chez les patientes et patients qui souffrent déjà d'une maladie cardiovasculaire (p. ex. maladie coronarienne). Il a également été possible d'établir une corrélation positive entre la diminution du taux de cholestérol (comme paramètre de substitution), d'une part, et la mortalité globale et la mortalité spécifique, d'autre part. Le traitement de ces patients par des statines (ce que l'on appelle la **prévention secondaire**, c'est-à-dire une prévention qui enrayer la progression d'une maladie existante) est recommandé à ce titre par les principales directives de cardiologie [Graham et al., 2007 ; Reiner et al., 2011 ; Perk et al., 2012]. Malgré les effets indésirables potentiels, le bénéfice prévalent des statines pour cette catégorie de patients fait largement consensus à l'échelle internationale.

Par contre les preuves existantes de l'efficacité des statines dans la **prévention primaire** des accidents cardiovasculaires (c'est-à-dire une prévention qui intervient avant l'apparition de la maladie et doit empêcher sa survenue) sont controversées : à partir de quel niveau de risque de maladie cardiovasculaire la prévention primaire par statines peut-elle être indiquée et considérée comme rentable ? Il convient également d'accorder une réelle importance aux effets indésirables potentiels de la prise de statines en prévention primaire, puisque ce traitement est appliqué à titre préventif à des personnes qui ne présentent pas de maladie cardiovasculaire diagnostiquée.

⁶ La pharmacocinétique décrit la résorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion d'un médicament dans le corps.

1.2 Problématique

Le présent rapport se penche sur la question de savoir si un traitement par statines chez des personnes **ne** présentant **pas** de maladie cardiovasculaire diagnostiquée est associé à un avantage appréciable quant au nombre d'accidents cardiovasculaires pouvant survenir ultérieurement, en termes de survie et de qualité de vie. Ce document examine également les effets indésirables potentiels et le rapport coût-efficacité du traitement.

Cette évaluation est basée sur le document : « Évaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique – situation au 31 octobre 2011 ».

La première partie est par conséquent descriptive et a pour objet :

- de recueillir et de vérifier les données et les faits
- de déterminer les effets médicaux (souhaités et indésirables)
- de déterminer les coûts et
- d'analyser le rapport coût-efficacité.

Ce document s'appuie, dans la mesure du possible, sur des études et des enquêtes préalables. Afin d'établir des conclusions concrètes, il s'est avéré nécessaire de calculer ou d'estimer des valeurs quantitatives pour les effets et les coûts, aux côtés de diverses hypothèses. Les résultats obtenus ont ensuite été examinés du point de vue de leurs

- aspects éthiques et
- aspects juridiques.

Le document s'appuie finalement sur ces conclusions pour dresser une appréciation globale et formuler des recommandations.

1.3 Recherche bibliographique

Afin d'évaluer l'effet des statines en tant qu'élément de prévention primaire des accidents cardiovasculaires, les auteurs ont tout d'abord cherché des revues et des méta-analyses systématiques de haute qualité en tant que base de départ de cette même évaluation. Ils ont en outre intégré des études contrôlées randomisées (ECR) lorsque celles-ci n'étaient pas déjà prises en compte dans les revues et méta-analyses identifiées. Les ECR et les méta-analyses d'ECR présentent généralement les résultats les moins incertains, à la condition d'être méthodologiquement adéquates et adaptées à la problématique concernée.

Ont été incluses des publications relatives à des études où :

- Les sujets de l'étude étaient assignés de façon randomisée à un groupe de traitement par statines, tandis que le groupe témoin ne recevait aucun traitement ou un traitement placebo.
- L'évaluation a permis de tirer des conclusions pour la catégorie de participants ne présentant pas de maladies cardiovasculaires préexistantes.
- La durée minimum du traitement était d'un an et celle du suivi de six mois.

On trouvera également ici, à titre complémentaire, la présentation des résultats de certaines études d'observation pertinentes.

La recherche de ces publications s'est appuyée sur les banques de données suivantes :

- Cochrane Library
- PubMed/Medline
- EMBASE.

Elle a porté sur les mots de recherche clés suivants : « statins », « hydroxyméthylglutaryl-coa-reductase-inhibitors » et « primary prevention » (et leurs combinaisons, sous forme de texte libre, dans les titres, les abrégés et en tant que terme MeSH)⁷.

Le choix des publications s'est limité à la littérature anglophone, francophone et germanophone publiée au cours des cinq dernières années. La recherche a cependant été effectuée uniquement à partir des termes de recherche anglais susmentionnés. Les listes de références des publications consultées dans leur version intégrale ont été examinées en vue d'identifier d'autres publications.

Voir figure 1 pour la procédure de recherche bibliographique.

⁷ Exemple de combinaison de recherche pour PubMed : (("hydroxyméthylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxyméthylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxyméthylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields] OR "hydroxyméthylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action]) AND ("primary prevention"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "primary prevention"[All Fields])) AND ("2008/06/06"[PDat]: "2013/06/04"[PDat]).

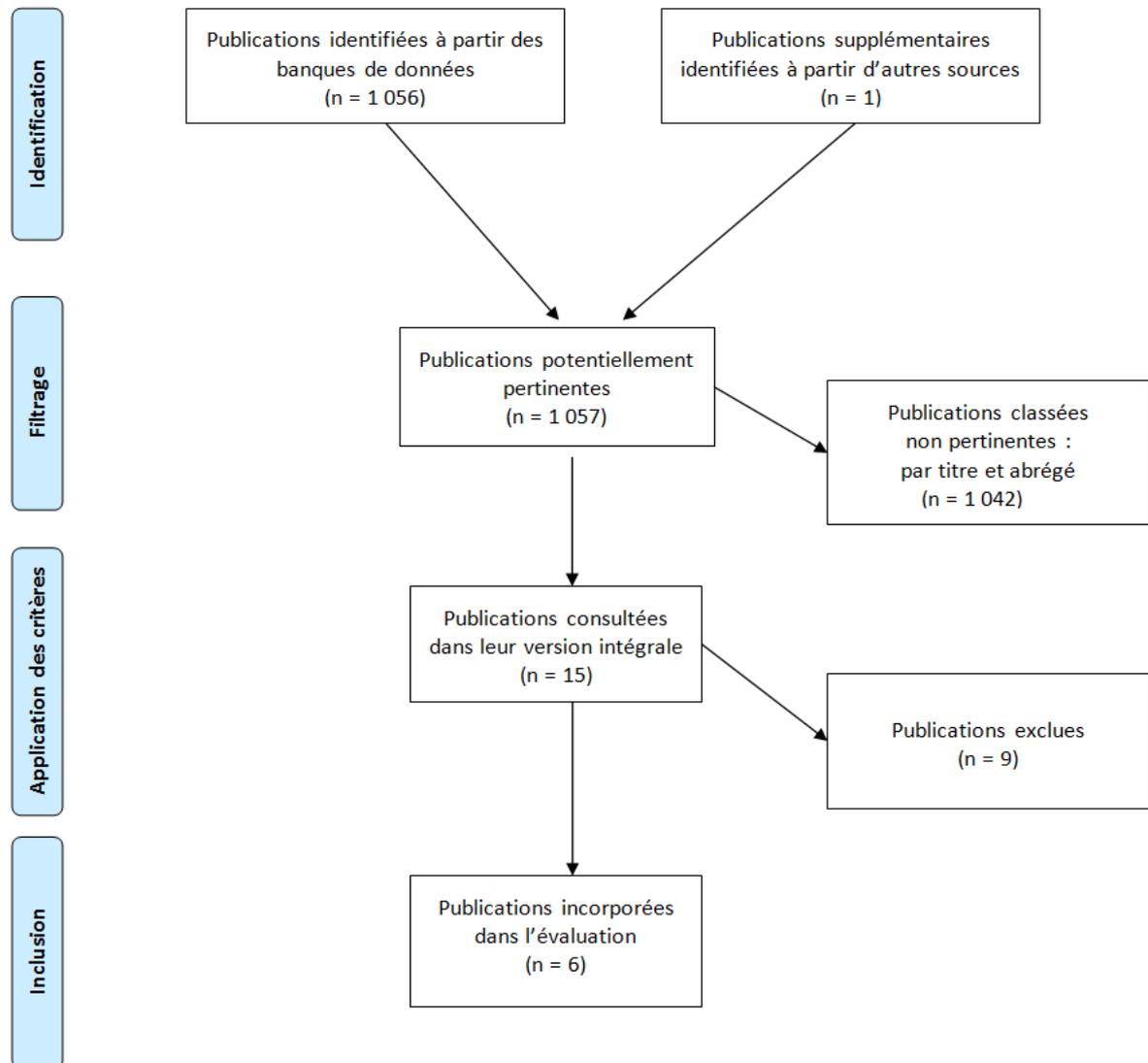


Fig. 1 : Procédure de recherche bibliographique (date de référence : 04/06/2013)

Une liste contenant l'ensemble des publications jugées pertinentes a ensuite été soumise aux spécialistes susmentionnés à des fins d'évaluation et communiquée pour consultation aux décanats des cinq facultés de médecine suisses ainsi qu'à l'association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche (*INTERPHARMA*), l'association des entreprises pharmaceutiques en Suisse (*VIPS*) et l'association *INTERGENERIKA*. Cette procédure de consultation a permis d'identifier d'autres travaux de littérature secondaire et des informations complémentaires sur la pratique de prescription, les grilles quantitatives et les prix des statines en Suisse. Elle n'a pas identifié d'études supplémentaires répondant aux critères d'inclusion.

L'évaluation de qualité de la littérature identifiée et incorporée dans l'évaluation a été confiée à deux experts mutuellement indépendants, conformément à la procédure du réseau SIGN

(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁸. Les publications ont ensuite été réparties dans l'une des quatre catégories suivantes :

Hypothèse de biais faible	A	La totalité ou la grande majorité des critères d'évaluation sont remplis. Il n'y a pas lieu de s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis.
Hypothèse de biais basse à modérée	B1	Certains des critères d'évaluation sont remplis. Il n'y a guère lieu de s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.
Hypothèse de biais modérée à élevée	B2	Certains des critères d'évaluation sont remplis. On peut éventuellement s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.
Hypothèse de biais élevée	C	Certains des critères d'évaluation sont remplis. On peut s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.

Tableau 1 : Catégories d'évaluation de la qualité

⁸ <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> ; les listes de contrôle suivent le schéma d'évaluation du GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

2 Effets médicaux

2.1 Effets souhaités

De nombreuses études primaires consacrées aux effets des statines ont été publiées ces dernières années (voir annexe A2). Une partie de ces études examine l'efficacité des statines auprès de catégories de personnes très spécifiques (p. ex. *LEADe* – patients atteints de démence [Feldman et al., 2010] – ou *ASPEN* – patients atteints de diabète sucré [Knopp et al., 2006]) et ne permettent donc guère de tirer des conclusions par rapport au groupe cible réel de la prévention primaire (personnes en bonne santé présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, mais sans maladie cardiovasculaire diagnostiquée, p. ex. une maladie coronarienne). Ces études ont cependant été en partie incluses dans les six méta-analyses identifiées (voir ci-dessous), ce dont il convient de tenir compte lors de l'interprétation des résultats des études.

2.1.1 Résultats des études

Au total, six méta-analyses répondant aux critères d'inclusion ont pu être identifiées. Ces analyses sont présentées ci-dessous par ordre chronologique, selon leur date de parution.

Mills et al. [Mills et al., 2008] ont analysé 20 ECR regroupant un total de 63 899 sujets (voir annexe A2, N° 1-9, 13, 15, 17, 18, 21, 23-27, et Mohler et al., 2003). Les études retenues portent sur un traitement par statines d'une durée minimum de 12 mois. Les auteurs ne mentionnent ni la durée de suivi moyenne, ni la moyenne d'âge ni le sexe. Le traitement par statines effectué s'est traduit par une réduction du risque relatif par rapport à la mortalité globale (RR 0,93⁹, intervalle de confiance à 95 % 0,87-0,99) et par une diminution du risque d'infarctus du myocarde (RR 0,77, intervalle de confiance à 95 % 0,63-0,95). L'incidence des effets secondaires (rhabdomyolyse) n'était pas plus élevée dans le groupe de traitement que dans le groupe témoin.

Brugts et al. [Brugts et al., 2009] ont analysé dix études randomisées (voir annexe A2, N° 2, 4, 5, 6, 9, 14, 16, 21, 26 et 27) avec un suivi ≥ 1 an, dans lesquelles moins de 20 % des sujets présentaient une pathologie cardiovasculaire préexistante. En tout, 70 388 patient(e)s étaient inclus, pour une durée de suivi moyenne de 4,1 ans (le total des années-patients n'a pas été communiqué). L'âge moyen était de 63 ans et 66 % des sujets de ces études étaient de sexe masculin. En tout, 3 650 cas de décès ont été observés, dont 1 725 dans le groupe de traitement et 1 925 dans le groupe témoin. En ce qui concerne l'effet des statines sur la mortalité globale, les auteurs ont calculé un odds ratio (OR¹⁰) de 0,88 (intervalle de confiance à 95 % 0,81-0,96). L'OR pour un accident cardiaque majeur (« major coronary event ») était de 0,70 (intervalle de

⁹ Une valeur de risque relatif (RR) < 1,0 correspond à une réduction du risque liée au traitement. Cette valeur est statistiquement significative lorsque l'intervalle de confiance ne comprend **pas** la valeur « 1,0 ».

¹⁰ L'odds ratio est un autre outil de mesure de la réduction ou de l'augmentation du risque. Pour les événements rares, le risque relatif et l'odds ratio sont à peu près comparables (valeur identique).

confiance à 95 % 0,61-0,81), de 0,81 pour un accident cérébrovasculaire majeur (intervalle de confiance à 95 % 0,71-0,93), de 0,56 pour un infarctus du myocarde non mortel (intervalle de confiance à 95 % 0,41-0,76) et de 0,67 pour un traitement de revascularisation (intervalle de confiance à 95 % 0,59-0,76).

Ray et al. [Ray et al., 2010] ont examiné 11 études randomisées (voir annexe A2, N° 2, 4-6, 9, 15, 16, 21, 25-27), qui ont été publiées entre janvier 1970 et mai 2009, et ont analysé les résultats afférents à des sujets sans maladie coronarienne préexistante. En tout, 65 229 patient(e)s étaient inclus, pour une durée de suivi moyenne de 3,7 ans (total des années-patients : 244 000 environ). L'âge moyen était de 62 ans et 65 % des sujets de ces études étaient de sexe masculin. En tout, 2 793 cas de décès ont été observés, dont 1 346 dans le groupe de traitement et 1 447 dans le groupe témoin. En ce qui concerne l'effet des statines sur la mortalité globale, les auteurs ont calculé un risque relatif (RR), statistiquement non significatif, de 0,91 (intervalle de confiance à 95 % 0,83-1,01). Le risque relatif pour les accidents cardiaques seuls ou combinés n'a pas été communiqué.

Tonelli et al. [Tonelli et al., 2011] ont inclus le plus grand nombre d'études dans leur méta-analyse. Ils ont identifié 29 études regroupant 80 711 sujets, dont 23 (voir annexe A2, N° 1, 2, 4, 5, 8, 11, 12, 15-23, 25, 27, et cinq autres) correspondant à leurs critères d'inclusion ont été prises en compte dans l'évaluation. L'âge moyen des sujets était de 58 ans et 62 % en moyenne étaient de sexe masculin. Le risque de décès à dix ans en raison d'un accident cardiovasculaire était en moyenne de 6 % (fourchette de 0 % à 18 %). Le risque relatif général de mortalité globale était inférieur chez les sujets traités par statines par rapport aux groupes témoins (RR 0,90, intervalle de confiance à 95 % 0,84-0,97), quand le risque à dix ans d'accident cardiaque était < 20 %, et s'élevait à 0,83 (intervalle de confiance à 95 % 0,73-0,94), quand le risque à dix ans d'accident cardiaque était < 10 %. Le risque relatif, en cas de traitement aux statines, pour un accident cardiaque non mortel était de 0,64 (intervalle de confiance à 95 % 0,49-0,84), et de 0,81 pour un AVC non mortel (intervalle de confiance à 95 % 0,68-0,96).

Taylor et al. [Taylor et al., 2013] ont examiné, dans le cadre d'une revue Cochrane, 19 ECR, publiées entre 1994 et 2012, portant sur une durée de traitement ≥ 1 an et une durée de suivi minimum de six mois (voir annexe A2, N° 1, 2, 6, 8-10a, 10b, 14-17, 21-23, 25, 27 ; Beishuizen et al., 2005 ; Bone et al., 2007 ; Derosa et al., 2003). Moins de 10 % des sujets de ces études présentaient une maladie coronarienne. En tout, 56 934 patient(e)s étaient inclus, pour une durée de suivi moyenne comprise entre 1 et 5,3 ans (valeur moyenne non communiquée), le total des années-patients était de 113 000 environ. L'âge moyen était de 57 ans et 60,3 % des participants à l'étude étaient de sexe masculin. En tout, 794 cas de décès ont été observés, dont 362 pour le groupe traité aux statines et 432 dans le groupe témoin. En ce qui concerne l'effet des statines sur la mortalité globale, les auteurs ont calculé un risque relatif (RR) de 0,86 (intervalle de confiance à 95 % 0,79-0,94). Le risque relatif d'accident cardiaque mortel et non mortel combiné (CHD) était de 0,73 (intervalle de confiance à 95 % 0,67-0,80), de 0,78 pour un AVC (intervalle de confiance à 95 % 0,68-0,89) et de 0,62 pour un traitement de revascularisation (intervalle de confiance à 95 % 0,54-0,72).

La méta-analyse de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration [Mihaylova et al., 2012] occupe une place particulière, dans la mesure où les auteurs (à la différence des autres méta-analyses) n'ont pas été contraints de s'appuyer sur les résultats généraux des essais individuels, mais disposaient des données de patients individuelles de chaque étude [CTTC, 1995]. L'évaluation de la sous-catégorie de patients présentant un faible risque d'accident cardiaque ultérieur reposait en grande partie sur les données de cinq études (voir annexe A2, N° 2, 5, 16, 21, 27). Le risque relatif (RR) pour les accidents cardiaques suivants dans la catégorie de patients présentant un risque à cinq ans d'accident cardiaque était inférieur à 5 %, respectivement à 10 % :

- **Accident cardiaque majeur** : RR par diminution du cholestérol LDL de 1,0 mmol/l : 0,57; intervalle de confiance à 99 % 0,36-0,89, p=0,0012, RR 0,61; intervalle de confiance à 99 % 0,5-0,74, p < 0,001 (5 % et 10 % – groupe de risque à 5 ans).
- **Traitement de revascularisation** : RR par diminution du cholestérol LDL de 1,0 mmol/l : 0,52 ; intervalle de confiance à 99 % 0,35-0,75, p=0,0001 (5 % – groupe de risque sur 5 ans). RR par diminution du cholestérol LDL de 1,0 mmol/l : 0,63 ; intervalle de confiance à 99 % 0,51-0,79, p=0,0001 (10 % – groupe de risque à 5 ans).
- **AVC** : RR par diminution du cholestérol LDL de 1,0 mmol/l : 0,76 ; intervalle de confiance à 99 % 0,61-0,95, p=0,0012 (5 % et 10 % – groupe de risque à 5 ans).
- **Mortalité globale**: RR par diminution du cholestérol LDL de 1,0 mmol/l : 0,91 ; intervalle de confiance à 95 % 0,85-0,97, p=0,007 (5 % et 10 % – groupe de risque à 5 ans).

À partir de cette analyse des données, les auteurs ont conclu que la prise de statines chez les personnes présentant un risque à cinq ans d'accident cardiaque de moins de 10 % (ainsi que chez les personnes présentant un risque à cinq ans de moins de 5 %) permet de diminuer le risque d'accident cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde non mortel et mortel, traitement de revascularisation ou AVC). Avec une réduction du taux de cholestérol LDL de 1,0 mmol/l¹¹, il est possible de prévenir 11 accidents cardiovasculaires majeurs pour 1 000 personnes traitées sur cinq ans. L'impact sur la mortalité globale est cependant modéré (RR 0,91, intervalle de confiance à 95 % 0,85-0,97).

2.1.2 Discussion des résultats

Les méta-analyses identifiées concernant l'efficacité des statines dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires aboutissent à des résultats divergents. Cette situation est imputable à différents facteurs. Les analyses incluent un nombre différent d'études. Les études incluent un pourcentage différent de participants présentant une pathologie cardiaque préexistante. Le nombre de participants présentant des comorbidités supplémentaires (diabète sucré, maladies rénales, etc.) varie également. Les études qui ont été (ou non) retenues varient par ailleurs en

¹¹ Un tel niveau de réduction est réaliste pour un traitement aux statines à la posologie standard (voir tableau 5).

termes de taille (nombre de participants) et de qualité. Cela se traduit par une variation du potentiel de distorsion de chaque méta-analyse (voir tableau 2).

Méta-analyse	Potentiel de biais
[Mills et al., 2008]	B2
[Brugts et al., 2009]	B1
[Ray et al., 2010]	A
[Tonelli et al., 2011]	B2
[Mihaylova et al., 2012]	A
[Taylor et al., 2013]	A

Tableau 2 : Potentiel de biais des méta-analyses incluses selon les critères du tableau 1¹²

Les méta-analyses les plus récentes et, de l'avis du Swiss Medical Board, les plus fiables (Ray et al., 2010 ; Mihaylova et al., 2012 ; Taylor et al., 2013) indiquent dans leur majorité que les statines sont également efficaces pour la prévention primaire des pathologies cardiaques pour la catégorie de personnes chez qui le risque prévu d'accident cardiaque dans les années à venir est jugé faible. Les résultats des méta-analyses doivent cependant être interprétés avec prudence, dans la mesure où l'ordre de grandeur de l'effet souhaité qui y est décrit dépend, en réalité, essentiellement de quatre facteurs :

1. Méthode d'évaluation des risques d'accident cardiaque ultérieur

L'évaluation du risque d'accident cardiovasculaire passe généralement par l'utilisation de ce qu'on appelle un calculateur de risque (« définition d'un score »). Le score de risque de Framingham est basé sur le Framingham Heart Study et établit le risque d'accident cardiovasculaire sur dix ans. L'étude sous-jacente a été réalisée dans le Massachusetts (États-Unis). Son utilisation n'est cependant pas recommandée en Suisse, car la population américaine se distingue sur certains points de la population européenne et notamment suisse¹³. Le score PROCAM repose sur une étude menée en Allemagne auprès d'employés administratifs de sexe masculin de la région de la ville de Münster. Le score calcule le risque d'un infarctus du myocarde sur dix ans à l'aide du score PROCAM publié par G. Assmann et al. [Assmann et al., 2002]. Ce sont les valeurs relatives aux hommes chez qui aucune maladie coronarienne n'a encore été détectée qui sont significatives dans le cadre de cette étude PROCAM. Le score ESC de

¹² Le classement « B2 » de la revue de Mills et Tonelli s'explique par le fait que bon nombre des études incluses comportaient jusqu'à 50 % de patients souffrant d'une pathologie cardiaque préexistante et/ou de comorbidités telles que le diabète sucré, la démence, etc.

¹³ Il existe par exemple des différences sensibles au niveau de la composition ethnique de la population en termes d'habitudes alimentaires et d'autres paramètres.

la Société Européenne de Cardiologie porte sur les accidents mortels : il calcule le risque à dix ans d'accidents cardiovasculaires mortels dans différentes régions d'Europe. La figure 2 montre les scores des pays affichant un faible risque de maladie cardiovasculaire¹⁴. Le score de l'ESC tient aussi bien compte des risques pour les hommes que pour les femmes.

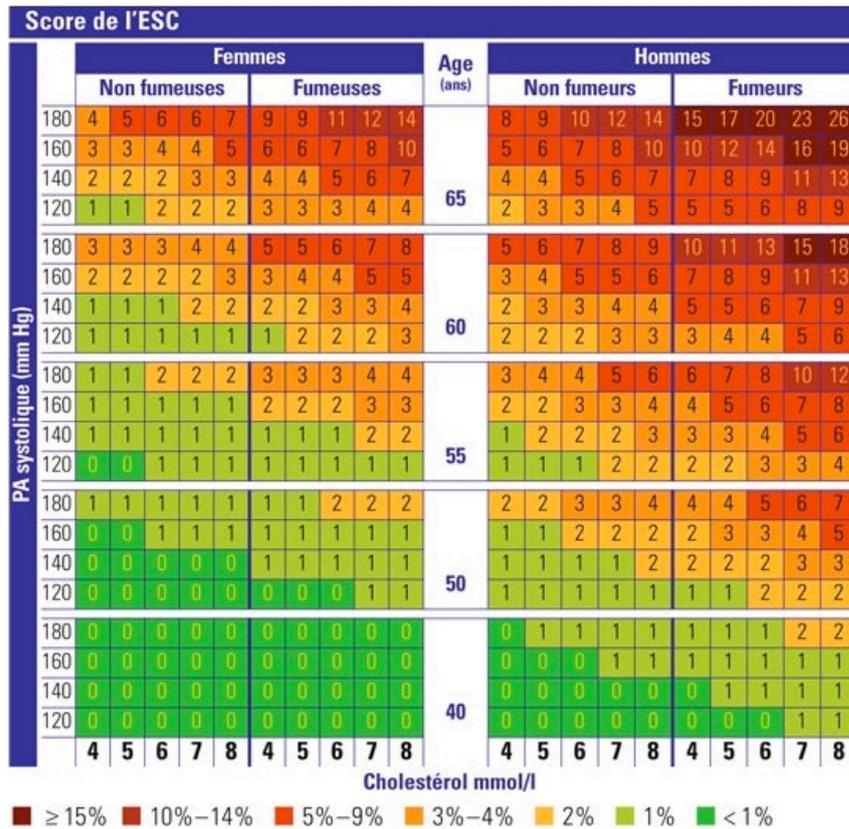


Fig. 2 : Score ESC de la Société Européenne de Cardiologie pour le calcul du risque à dix ans d'un accident cardiovasculaire mortel¹⁵ [Perk et al., 2012]

Le Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA)¹⁶ de la Société Suisse de Cardiologie recommande l'utilisation des deux derniers systèmes de scores.

Le problème à cet égard est que la méta-analyse de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration n'a utilisé ni l'un ni l'autre de ces scores. Les auteurs de la méta-analyse ont élaboré leur propre principe de calcul pour déterminer le risque cardiovasculaire. Ils établissent globalement le risque à cinq ans d'accidents cardiovasculaires (accidents mortels et non mortels confondus), tandis que le score ESC établit le risque d'accidents mortels sur dix ans. Le score ESC

¹⁴ L'ESC classe les pays suivants dans ce groupe : Allemagne, Andorre, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Grèce, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Malte, Monaco, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Saint-Marin, Slovénie, Suède et Suisse.
¹⁵ Exemple d'évaluation de risque : un non-fumeur de 55 ans, avec une tension artérielle de 120 mmHg et un taux de cholestérol de 5 mmol/l a 1 % de chances de mourir d'un accident cardiaque au cours des dix prochaines années.
¹⁶ Le GSLA encourage la prévention primaire et secondaire ainsi que le traitement optimal de l'athérosclérose et de l'athéromatose en Suisse : il est parrainé par 13 grandes sociétés pharmaceutiques, dont la quasi-totalité des fabricants de statines.

utilise également le cholestérol total, tandis que la méta-analyse s'appuie sur le cholestérol LDL¹⁷. La question de savoir si le principe de calcul de la méta-analyse permet d'aboutir à une classification comparable à celle du score ESC (ou du score PROCAM) n'a pas encore été examinée ou validée.

Il ressort par ailleurs de la Fig. 2 que l'âge et le sexe ont une influence majeure sur le risque : chez un fumeur de 40 ans ayant une tension artérielle de 120 mmHg et un taux de cholestérol de 6 mmol/l, le risque cardiaque se situe sous la barre des 1 % ; chez un homme de 65 ans, présentant la même constellation, ce risque est de 6 % environ. On note des différences analogues chez les femmes. La méta-analyse de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration ne contient cependant aucune indication détaillée sur la répartition des sexes et la structure des âges des participants aux études, mais donne uniquement des résultats pour l'ensemble de la population. Cela complique sensiblement l'interprétation des résultats.

2. Observance du traitement

Les ECR font état (comme on pouvait s'y attendre) d'un taux élevé d'observance du traitement (le plus souvent de plus de 90 %). Dans la réalité, les taux de conformité obtenus sont considérablement plus faibles : la prise de médicaments est de 60 % la première année, 45 % la deuxième année et 40 % durant la troisième année et au-delà [Greving et al., 2011; Helin-Salmivaara et al., 2008; Zhang et al., 2013]. Selon les spécialistes consultés, le taux de conformité estimé pour la prise de statines est effectivement plus bas que celui mentionné dans les ECR, y compris pour la Suisse.

Cela a des conséquences importantes pour le nombre de sujets à traiter (NST), calculé sur la base des ECR : si le taux de conformité réel n'est que de 50 %, le NST doublera dans la réalité, puisque le NST établi dans les ECR repose sur un taux de conformité de (près de) 100 %.

3. Validité externe des études incluses

La validité externe désigne la transférabilité des résultats obtenus auprès d'une population étudiée sur une population réelle. Cette « généralisabilité » ne peut cependant avoir lieu que lorsque la population étudiée ne se distingue pas trop de la population cible du traitement. Comme il l'est démontré plus bas, ce n'est pas ici le cas par rapport à plusieurs paramètres. La généralisabilité des résultats de l'étude sur l'ensemble de la population n'est ni démontrée ni réfutée.

62 % des personnes qui suivent un traitement par statines en Suisse ont plus de 65 ans et 22 % seulement ont entre 55 et 64 ans¹⁸. Dans la plupart des études sur le traitement aux statines comprises dans les méta-analyses, l'âge moyen était cependant inférieur à 60 ans. La proportion de fumeurs en Suisse chez les 55-64 ans est de 25,1 % (pour les deux sexes).

¹⁷ Une conversion est impossible sans connaître les autres paramètres lipidiques (cholestérol HDL et triglycérides).

¹⁸ Selon l'association professionnelle Intergenerika. Les données reposent sur une analyse d'IMS Health, effectuée au 4^e trimestre 2012. Eu égard à la moyenne d'âge, on notera cependant que les chiffres englobent aussi bien la prévention primaire que secondaire.

Le tableau 3 liste les principales caractéristiques des participants aux études, sur lesquelles Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration a essentiellement basé son évaluation du sous-groupe de patients présentant un faible risque d'accident cardiaque futur (annexe A2, N° 2, 5, 16, 21, 27). L'âge moyen y est également sensiblement inférieur à celui de la population de patients en Suisse, tandis que la proportion de fumeurs en Suisse est supérieure à celle des trois études incluses.

Étude (nombre de participants)	Age moyen (ans)	Pourcentage d'hommes (%)	Pourcentage de fumeurs (%)	Pression artérielle systémique moyenne (mmHg)	Taux initial de cholestérol LDL (mmol/l)	Baisse du taux de cholestérol LDL ¹ (mmol/l)
AFCAPS/TexCAPS (n=6 605)	58	85	13	138	3,9	0,93
ASCOT-LLA (n=8 715)	63	81	33	164	3,4	1,06
JUPITER (n=17 802)	66	62	16	134	2,8	1,40
MEGA (n=7 832)	58	31	21	132	4,0	0,73
WOSCOPS (n=5 981)	55	100	44	136	5,0	1,30

¹ Diminution absolue dans le groupe de traitement par rapport au taux initial (donné dans la colonne précédente)

Tableau 3 : Principales caractéristiques des participant(e)s dans cinq études sur la prévention primaire par statines (selon [Ray et al., 2010])

L'importance de la répartition entre les sexes a déjà été mentionnée. On ne dispose cependant d'aucune donnée propre à la Suisse à cet égard et les seules données disponibles proviennent de la littérature générale [Cho et al., 2008 ; Petretta et al., 2010].

L'étude MEGA (voir annexe A2, N° 21) a été réalisée au Japon : on ne sait pas encore dans quelle mesure les résultats de cette population étudiée sont applicables à une population européenne.

L'étude JUPITER (voir annexe A2, N° 16) occupe une place à part. La population cible pour un traitement à la rosuvastatine n'était pas essentiellement composée de personnes ayant un taux élevé de cholestérol, mais de personnes présentant un paramètre d'inflammation élevé dans le sang, ce que l'on appelle la « protéine C réactive ultrasensible » (hs-CRP). Les auteurs postulent que le processus d'inflammation révélé par cette protéine marqueur est à l'origine du développement d'une athéromatose (laquelle conduit à son tour à un rétrécissement des

vaisseaux et par là même à des accidents cardiovasculaires). Ce rapport de cause à effet ne fait cependant pas l'unanimité dans la littérature [Elliott et al., 2009 ; Danesh et al., 2004]. L'étude a également été fortement critiquée sur le plan méthodologique¹⁹. Le problème se pose ici aussi de la transférabilité des résultats d'une population d'étude américaine au contexte suisse (par exemple, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était supérieur à 28 dans le groupe de traitement et le groupe témoin²⁰).

4. Autres effets

Précisons en outre que l'effet souhaité décrit dans les méta-analyses ne constitue qu'une indication générale de l'efficacité de la classe de substances des « statines », mais qu'il n'est pas possible, sur la base des résultats obtenus, de fournir des informations détaillées sur les six substances pouvant être prescrites en Suisse. Les comparaisons directes entre les différentes substances sont extrêmement rares dans la littérature (p. ex. [Cannon et al., 2004 ; Deedwania et al., 2007 ; Green et al., 2013 ; Nicholls et al., 2011 ; Pedersen et al., 2005]) et, selon les spécialistes consultés, il n'existe d'études basées sur des « effets réels » (p. ex. la mortalité) que pour la pravastatine, la simvastatine et l'atorvastatine.

Les études incluses dans les méta-analyses ont (à l'exception de l'étude JUPITER : voir plus haut) uniquement et explicitement examiné l'effet des statines sur le mécanisme de réduction des lipides (baisse de la fraction de cholestérol LDL). La littérature décrit cependant d'autres mécanismes, dits « pléiotropes », qui, au-delà de la réduction des lipides, pourraient contribuer par d'autres moyens biochimiques à une réduction du risque d'accident cardiovasculaire. Les effets postulés sont entre autres anti-inflammatoires et immunomodulateurs [Rutishauser, 2008 ; Nordmann et al., 2012]. Certaines indications initiales suggèrent également un effet anticancéreux, mais celui-ci nécessite d'autres examens et confirmations [Nielsen et al., 2012]. Une évaluation conclusive de l'importance et une quantification de l'effet des mécanismes pléiotropes ne sont cependant pas encore possibles à ce stade.

Le fait que l'on puisse également arriver à l'ordre de grandeur de l'effet mentionné dans les méta-analyses par le biais d'autres mesures non pharmacologiques est important pour évaluer l'effet souhaité des statines. La modification de la politique d'importation des huiles alimentaires (remplacement de l'huile de palme par l'huile de soja) sur l'île Maurice s'est traduite, par exemple, par une réduction moyenne de 0,8 mmol/l du taux de cholestérol total de la population, sans que cela n'engage de frais supplémentaires ni de prescription de statines [Dowse et al., 1995]. Becker et al. sont parvenus à démontrer, dans une petite ECR, qu'une modification du mode de vie et un complément d'alimentation à base de riz rouge et d'huile de poisson se traduisent par la même réduction du cholestérol LDL qu'un traitement par simvastatine à 40 mg [Becker et al., 2008]. L'influence bénéfique d'une activité physique sur le taux de lipides sanguins est connue depuis des années et documentée dans de nombreuses

¹⁹ Voir N Engl J Med 360 (10), March 5, 2009, p. 1038-1041.

²⁰ L'IMC moyen en Suisse est de 24,2 (en 2007, selon l'OFS).

études (p. ex. [Kelley et al., 2012 ; Lira et al., 2012 ; Simprini et al., 2012 ; Vasankari et al., 1998 ; Williams et al., 2013]).

Il convient également de tenir compte du fait que la mise en pratique des résultats de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration aboutirait à une « médicalisation » massive de la population puisqu'un grand nombre de personnes de plus de 50 ans présentent un risque à 10 ans de maladie cardiovasculaire de plus de 10 % [Ebrahim et al., 2012]. Par ailleurs, il n'est pas possible d'évaluer de la même façon un risque de 10 % d'accident cardiaque chez une personne de 50 ans et de 70 ans.

Il ressort en résumé de ces méta-analyses que les statines sont efficaces pour la prévention primaire de pathologies cardiaques, y compris chez le groupe de sujets pour lequel le risque d'accident cardiaque dans les années à venir est jugé faible (moins de 10 %). La portée de cet effet au sein d'une population suisse n'est cependant pas quantifiable sur la base des preuves aujourd'hui disponibles.

2.2 Effets indésirables

Parmi les effets indésirables les plus fréquents des statines, on citera les modifications des valeurs d'enzymes hépatiques (mesures de laboratoire) et les myopathies (dégénérescences du tissu musculaire) à des degrés divers [Armitage, 2007]. On distingue généralement ici entre les *myalgies* (douleurs musculaires sans modifications chimiques), la *myosite* (douleurs musculaires accompagnées de faiblesse musculaire et de modifications chimiques) et la *rhabdomyolyse* (dissolution et destruction des fibres musculaires). Cette dernière constitue la forme la plus marquée de dégénérescence musculaire et représente une grave complication qui peut nécessiter une hospitalisation, voire entraîner la mort. Elle se produit cependant très rarement. Les études examinent en outre d'autres effets secondaires.

Résultats des études

Selon l'analyse Cochrane [Taylor et al., 2013], aucune différence n'a été constatée entre le groupe de traitement et le groupe témoin en termes de myalgies et de rhabdomyolyse (RR 1,03, intervalle de confiance à 95 % 0,97-1,09). Une autre méta-analyse de 35 ECR, regroupant 74 102 sujets pour un suivi de 1,5 à 65 mois (17 mois en moyenne), n'a pas non plus conclu à une augmentation sensible du risque de myalgies ou de rhabdomyolyse pour le traitement par statines [Kashani et al., 2006]. Dans le cadre d'une évaluation effectuée en 2006 sur un groupe de 180 000 années-personne, la National Lipid Association Statin Safety Task Force a établi que le taux de myopathies était de 4 patients pour 100 000 années-personne et le taux de rhabdomyolyse de 1,6 patient pour 100 000 années-personne [McKenney et al., 2006]. Les tendances de ces résultats sont confirmées par les résultats de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration [Mihaylova et al., 2012].

Par ailleurs, 11 études n'ont constaté aucune différence en termes de développement d'une maladie cancéreuse (RR 1,0, intervalle de confiance à 95 % 0,97-1,03), alors que cela était

autrefois fréquemment postulé [Taylor et al., 2013]. Selon une méta-analyse de McKinney et Kostis, il n'y a pas non plus de risque accru d'hémorragies intracérébrales [McKinney et al., 2012].

Une hausse de l'incidence de diabète sucré en rapport avec un traitement par statines est cependant mentionnée. Une méta-analyse de Sattar et al. révèle une hausse de 9 % (rapport de risque (HR) 1,09, intervalle de confiance à 95 % 1,02-1,17) [Sattar et al., 2010]. Les auteurs ont calculé un taux d'un nouveau cas de diabète pour 1 000 années-personne de traitement par statines. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration a observé, dans ses études sur la prévention primaire, une incidence de diabète de 5 % sur 5 ans [Mihaylova et al., 2012]. Le risque de diabète diffère selon les substances. Comparé à la pravastatine, le risque d'incidence est supérieur pour l'atorvastatine (rapport de risque HR ajusté 1,22, intervalle de confiance à 95 % 1,15-1,29), la rosuvastatine (rapport de risque HR ajusté 1,18, intervalle de confiance à 95 % 1,10-1,26) et la simvastatine (rapport de risque HR ajusté 1,10, intervalle de confiance à 95 % 1,04-1,17). Aucun risque accru n'a cependant été constaté pour la fluvastatine [Carter et al., 2013].

La possibilité d'un effet néphrotoxique à doses plus fortes a également été évoquée [Dormuth et al., 2013], mais elle nécessiterait d'autres examens pour un traitement de longue durée. De nombreux autres effets indésirables, susceptibles d'être associés aux statines, sont également postulés dans la littérature²¹. Un rapport de cause à effet est cependant difficile à démontrer.

Compte tenu des résultats des études, on peut dans l'ensemble conclure à la sécurité élevée et à la tolérance satisfaisante des statines.

Discussion

On se rappellera, lors de l'interprétation des résultats des études sur les effets indésirables, que celles-ci ont été réalisées dans des conditions contrôlées et auprès de populations sélectionnées. Le taux de myalgie est ainsi généralement évalué à 8-9 % dans les ECR, alors que ce chiffre est plus élevé dans des conditions réelles. À titre d'exemple, le taux de myalgie a été estimé à 17 % dans une étude d'observation rétrospective [Zhang et al., 2013]. Il est cependant très difficile d'établir un rapport de cause à effet correct entre un symptôme aussi diffus que la myalgie et les statines. Les patient(e)s font cependant souvent ce rapport, ce qui peut contribuer à expliquer les faibles taux d'observance dans la réalité. La rhabdomyolyse peut être considérée comme un événement très rare ; l'effet néphrotoxique est sujet à caution, tandis que le risque de diabète est globalement modéré, mais doit certainement être pris en compte. En ce qui concerne la prévention secondaire, il existe (y compris de l'avis des spécialistes consultés) un consensus selon lequel les effets positifs l'emportent largement sur les effets indésirables potentiels. En ce qui concerne la prévention primaire, qui consiste à traiter des personnes qui sont en fait en bonne santé (mais qui présentent un risque de maladie ou d'accident cardiovasculaire), il

²¹ On citera par exemple l'anémie, l'anorexie, l'insomnie, les maux de tête, les acouphènes, l'éruption cutanée, la pancréatite aiguë et la jaunisse (ictère).

convient d'accorder une toute autre attention aux effets indésirables potentiels et d'en tenir compte dans l'évaluation.

2.3 Évaluation de l'effet en QALY

L'évaluation de l'effet des statines en QALY et le modèle d'effet portent essentiellement sur des personnes sans maladie cardiovasculaire diagnostiquée, qui n'ont jamais subi d'accident cardiovasculaire, mais qui ont jusqu'à 10 % de risque de subir un tel accident dans les cinq ans. Cela reflète la population étudiée dans l'analyse de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Eu égard aux groupes de sujets, on prendra soin de distinguer entre :

- (1) les personnes sans maladie cardiovasculaire diagnostiquée, qui ne subissent pas d'accident cardiovasculaire et qui atteignent une espérance de vie normale
- (2) les personnes sans maladie cardiovasculaire diagnostiquée, qui subissent un accident cardiovasculaire, mais survivent à cet accident
- (3) les personnes sans maladie cardiovasculaire diagnostiquée, qui subissent un accident cardiovasculaire et en meurent.

Pour ces trois groupes, il convient de comparer les personnes qui prennent des statines aux personnes qui n'en prennent pas.

La prescription de statines à titre préventif a pour objectif d'éviter ou de réduire l'incidence des accidents cardiovasculaires mortels et non mortels.

Qualité de vie

Un accident cardiovasculaire influe sur la qualité de vie. Selon le type d'accident, la dégradation de la qualité de vie peut être très marquée (p. ex. dans le cas d'un AVC avec paralysie permanente) ou plus modérée (p. ex. dans le cas d'un infarctus du myocarde non étendu). La prise de statines même n'influe cependant pas directement sur la qualité de vie. En cas de survenue d'effets indésirables pendant le traitement (la plupart du temps une myalgie diffuse), le traitement est dans la majorité des cas interrompu (souvent par le patient lui-même) ou remplacé par une autre préparation, si bien qu'on ne peut parler d'influence négative durable sur la qualité de vie.

L'indice de Karnofsky a été utilisé pour évaluer la qualité de vie, conformément à la méthodologie du Swiss Medical Board ; il faut toutefois avoir conscience du fait que l'utilisation de cet indice représente en règle générale une simplification, puisqu'il s'agit d'une échelle purement « fonctionnelle », qui ne tient pas compte des aspects émotionnels. L'indice de Karnofsky offre, cependant, une variable de mesure plutôt « objectivable » à des fins de comparaison, au regard des bases de décision de l'assurance obligatoire des soins (AOS).

Valeur	Description
1,0	<ul style="list-style-type: none"> Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de maladie.
0,9	<ul style="list-style-type: none"> Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie. quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie.
0,8	<ul style="list-style-type: none"> Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie. quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs
0,7	<ul style="list-style-type: none"> Le patient est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie normale ou de travailler.
0,6	<ul style="list-style-type: none"> Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels.
0,5	<ul style="list-style-type: none"> Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents.
0,4	<ul style="list-style-type: none"> Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers.
0,3	<ul style="list-style-type: none"> Le patient est sévèrement handicapé. L'hospitalisation est nécessaire.
0,2	<ul style="list-style-type: none"> Le patient, très malade, nécessite un traitement de soutien actif.
0,1	<ul style="list-style-type: none"> Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement.
0,0	<ul style="list-style-type: none"> Décès.

Tableau 4 : Indice de Karnofsky [Karnofsky et al., 1949]

2.3.1 Hypothèses et calculs

L'établissement du modèle d'effet s'appuie sur les résultats de la revue de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration [Mihaylova et al., 2012], même si (comme exposé en détail à la section 2.1.2), la transférabilité directe des résultats n'est pas démontrée :

- Selon la revue, l'administration de statines chez des personnes dont le risque à cinq ans d'accident cardiovasculaire est inférieur à 10 % permet de diminuer le risque d'accident cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde non mortel et mortel, traitement de revascularisation ou AVC). Une réduction de 1,0 mmol/l du taux de cholestérol LDL permet de prévenir 11 accidents cardiovasculaires majeurs pour 1000 personnes traitées sur cinq ans. Il est supposé qu'une telle diminution du taux de cholestérol est possible à l'aide d'une préparation de statines à la posologie standard.

On tiendra en outre compte des chiffres suivants, spécifiques à la Suisse :

- Selon l'Office fédéral de la statistique, 13 860 personnes ont été victimes d'un infarctus du myocarde en 2011. Cet infarctus a entraîné le décès de 17,4 % des hommes affectés et de 24,2 % des femmes. Pour des raisons de simplification, il est ici postulé que 20 % de tous les accidents cardiovasculaires (y compris les AVC) sont mortels. Si l'on prend le nombre susmentionné de cas évités (11), le nombre d'accidents mortels et non mortels évités est respectivement de deux et neuf.

Les hypothèses suivantes ont en outre été établies pour évaluer le QALY :

- La qualité de vie sans survenue d'accident cardiovasculaire est de 1,0 sur l'indice de Karnofsky (groupe 1).
- La qualité de vie lors de la survenue d'un accident non mortel est réduite, de façon permanente, à 0,8 sur l'indice de Karnofsky. Cette valeur constitue une valeur moyenne globale, qui comprend aussi bien les patients souffrant de séquelles importantes après un AVC que les patients sans symptômes après un infarctus du myocarde non étendu (groupe 2).
- La qualité de vie lors de la survenue d'un accident mortel est réduite, de façon permanente, à 0 sur l'indice de Karnofsky (groupe 3). Il est supposé à des fins de simplification que les accidents se produisent au milieu de la période d'observation.

Le modèle d'effet peut être représenté comme suit sous forme de graphique :

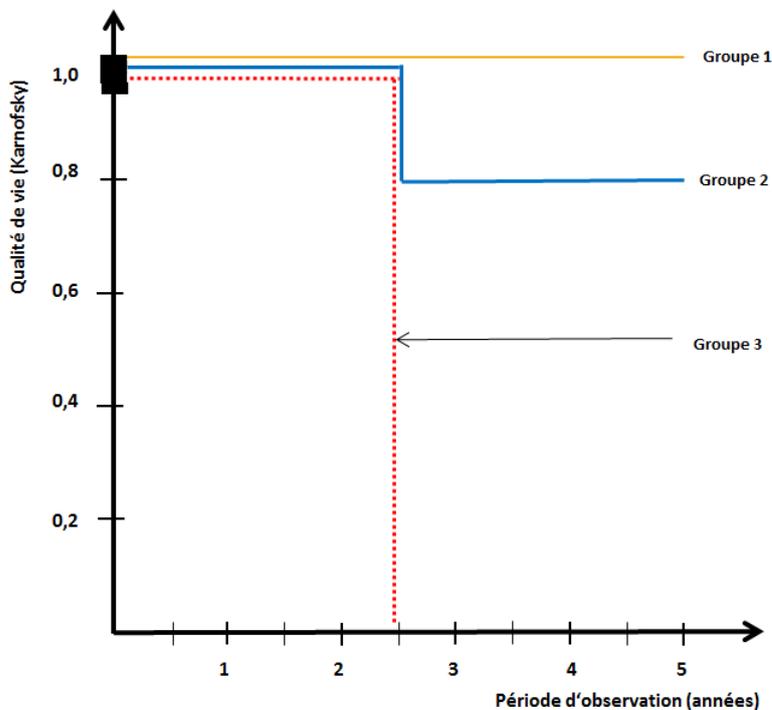


Fig. 3 : Modèle d'effet

Compte tenu des hypothèses établies et pour une période d'observation de cinq ans, l'effet de la prise de statines préventive peut être calculé comme suit :

Effet pour 1 000 personnes =

2 personnes (accidents mortels évités) x 2,5 ans x 1,0 (qualité de vie) = 5,0 QALY

9 personnes (accidents non mortels évités) x 2,5 ans x 0,2 (perte de qualité de vie) = 4,5 QALY.

Globalement, la prise de statines sur une période d'observation de cinq ans se traduit par un effet général E de :

$5 + 4,5 = 9,5$ QALY ou **0,0095 QALY par personne**

3 Coûts

Les présents calculs tiennent compte des coûts directs, c.-à-d. de l'ensemble des coûts²² qui surviennent lors du diagnostic et du traitement éventuel de la personne. Ceux-ci incluent l'ensemble des coûts relatifs aux séjours hospitaliers, consultations médicales, diagnostic et traitement. Les coûts directs comprennent ainsi l'ensemble des dépenses qui sont prises en charge par les partenaires du système de santé publique (c.-à-d. les assureurs, cantons, patients (quote-part, franchise)). Les coûts indirects (par exemple à la suite d'un arrêt de travail) n'ont pas été analysés dans cette étude. La survenue et le traitement d'un accident cardiovasculaire se produisent en majorité dans une tranche d'âge où les patients concernés n'exercent plus d'activité professionnelle.

Les coûts intangibles sont en partie couverts par la prise en compte de la qualité de vie. Ils ne sont pas examinés séparément ici, mais sont abordés dans le chapitre sur les considérations éthiques.

Il convient en outre, dans le cadre de cette problématique, de tenir compte des coûts de traitement économisés grâce au traitement préventif. À la différence par exemple des mesures de dépistage, qui consistent à établir un diagnostic (plus) précoce, sans toutefois prévenir la survenue de la maladie même, l'administration de statines à titre préventif vise à éviter la survenue d'un événement indésirable (et fonctionne donc comme la vaccination).

1. Coûts des accidents cardiovasculaires (évités)

Les coûts de traitement des accidents cardiovasculaires peuvent être estimés comme suit pour la Suisse, sur la base d'une publication de Pletscher et al. [Pletscher et al., 2013]: ils s'élèvent en moyenne à 8 500 CHF par accident mortel et à 25 000 CHF pour un accident non mortel durant la première année.

Il faut également tenir compte des coûts de suivi pour un accident non mortel après la première année. Ceux-ci varient naturellement sensiblement, qu'il s'agisse d'un AVC ou d'un infarctus du myocarde non mortel. Pour des raisons de simplification, on supposera ici que ces coûts correspondent en moyenne aux coûts d'un patient nécessitant une aide modérée et s'élèvent à 8 000 CHF/an [Pletscher et al., 2013]. Ces coûts s'appliquent pendant 1,5 an et totalisent 8 000 CHF x 1,5 an = 12 000 CHF. Conjugués aux coûts de la première année, les coûts pour un accident non mortel sont donc de 25 000 CHF + 12 000 CHF = 37 000 CHF.

²² Selon la théorie économique, il conviendrait de différencier les « coûts » du « prix ». Les coûts sont déterminés par un processus de production (p. ex. les dépenses en ressources matérielles et en personnel d'un prestataire), tandis que les prix sont fixés de façon tarifaire (p. ex. le remboursement d'une prestation par les répondants des coûts). Pour des raisons de simplification, le concept de coût a été utilisé tout au long du présent document, et ce bien que le terme de « prix » aurait été plus approprié dans la plupart des cas.

La somme totale des coûts économisés grâce à la prescription de statines sur une période d'observation de cinq ans s'élève donc à :

$(2 \times 8\,500) + (9 \times 37\,000)$ CHF = 350 000 CHF pour 1 000 personnes, ou **350 CHF par personne**.

2. Coûts du traitement par statines

Les économies de coûts associées au traitement par statines doivent être mis dans la balance avec les coûts de l'administration des statines. Six substances figurent actuellement sur la liste des spécialités autorisées en Suisse. Le tableau 5 présente cinq²³ de ces substances, avec leurs coûts quotidiens et leurs parts de marché²⁴.

Substance	Coût journalier de traitement Préparation originale (CHF)	Part de la préparation originale dans la prescription de la substance	Coût journalier de traitement Générique (CHF)	Pourcentage de produits génériques dans la prescription de la substance	Coût journalier moyen de traitement Substance (CHF)	Coût annuel moyen de traitement Substance (CHF)	Part de marché de la substance
Atorvastatine	1,66	0,20	0,70	0,80	0,89	325,58	0,35
Fluvastatine	0,96	0,20	0,77	0,80	0,81	294,92	0,02
Pravastatine	1,10	0,20	0,88	0,80	0,92	337,26	0,17
Rosuvastatine	1,49	1,00		0,80	1,49	543,85	0,20
Simvastatine	0,99	0,20	0,90	0,80	0,92	335,07	0,20
Coût total (CHF) d'une thérapie par statines par an et par patient						352,97	

Le total des parts de marché des substances n'est pas égal à 100 %, dans la mesure où 6 % des cas donnent lieu à une « thérapie par statines supplémentaire », vraisemblablement par le biais de préparations combinées. Il n'existe aucun produit générique pour la rosuvastatine en Suisse à l'heure actuelle.

Tableau 5 : *Coûts pondérés des préparations à base de statines en Suisse*

Les statines sont des médicaments prescrits sur ordonnance. Il faut donc compter au moins deux visites chez le médecin par an, en plus des coûts de laboratoire (mesure du cholestérol, surveillance, le cas échéant, des valeurs hépatiques (p. ex. ALAT : alanine aminotransférase) ou autres analyses médicales (p. ex. CK : créatinekinase))²⁵. Ces coûts sont globalement estimés à 120 CHF. On obtient donc un coût de traitement annuel de 470 CHF par personne sur une période de cinq ans. **Les coûts totaux du traitement par statines sur cinq ans sont donc de 2 350 CHF par personne.**

3. Coût total

L'obtention de l'effet E souhaité (voir section 2.3.1) nécessite en conséquence des coûts de traitement par statines de 2 350 CHF, moins les coûts des accidents cardiovasculaires évités de 350 CHF.

Le coût total sur une période d'observation de cinq ans est donc de 2 000 CHF par personne.

²³ La pitavastatine figure également dans la liste des spécialités, et ce depuis fin 2012/début 2013. Aucune donnée de marché n'était encore disponible pour cette substance lors de la rédaction de ce rapport. Selon les informations fournies par le fabricant Eli Lilly, la dose type est de 2 mg/jour, ce qui se traduit par des coûts quotidiens de 1,16 CHF (prix départ usine).

²⁴ Ces données ont été aimablement mises à notre disposition par l'association professionnelle Intergenerika. Elles reposent sur une analyse d'IMS Health du 4^e trimestre 2012.

²⁵ Selon les recommandations du GSLA, www.gsla.ch.

4 Comparaison coût-effet

4.1 Rapport coût-efficacité

Dans le cadre d'un traitement par statines de personnes qui n'ont encore jamais subi d'accident cardiovasculaire et qui présentent un risque de 10 % d'un tel accident dans les cinq années à venir, on obtient un effet E de 0,0095 QALY sur une période d'observation de cinq ans.

L'obtention de cet effet nécessite une dépense de 2 000 CHF pendant une période d'observation de cinq ans.

Le rapport coût-efficacité est donc de :

$2\,000 \text{ CHF} / 0,0095 \text{ QALY} = 210\,000 \text{ CHF par QALY (arrondi)}$.

Le rapport coût-efficacité est donc défavorable.

4.2 Discussion

De nombreuses études sur le rapport coût-efficacité du traitement par statines ont été publiées ces dernières années, y compris dans le domaine de la prévention primaire [Huse et al., 1998 ; Johannesson, 2001 ; Mihaylova et al., 2012 ; Pickin et al., 1999 ; Pignone et al., 2006 ; Prosser et al., 2000 ; Ward et al., 2007 ; Rosiani et al., 2006]. Toutes les études ont conclu à des rapports coût-efficacité sensiblement plus faibles²⁶.

L'une des études les plus récentes [Greving et al., 2011] a calculé pour les Pays-Bas un rapport coût-efficacité pour un traitement à la simvastatine de 35 000 euros/QALY (42 000 CHF/QALY) chez des hommes âgés de 55 ans présentant un risque de 10 % d'accident sur dix ans. L'étude renvoie également aux principaux facteurs qui influent sur le rapport coût-efficacité. En premier lieu le coût des statines varie considérablement d'un pays à l'autre ; plus ce coût est bas et plus le rapport coût-efficacité est favorable. Deuxièmement (mais dans une moindre mesure) la conformité au traitement²⁷. Le rapport coût-efficacité favorable obtenu par l'étude de Greving et al. s'explique avant tout par le fait qu'aux Pays-Bas, le coût annuel d'un traitement par statines avec la simvastatine ne s'élève qu'à 9 euros (10,80 CHF) (voir Tableau 6), tandis qu'il est de 280 euros (335 CHF) en Suisse. Autrement dit, si le coût des préparations à base de statines était moins élevé en Suisse, le rapport coût-efficacité serait plus favorable. Si les prix chutaient p. ex. au niveau de ceux des Pays-Bas, le rapport coût-efficacité serait de 32 000 CHF par QALY.

²⁶ Un rapport ETS allemand de l'année 2005 s'intéresse uniquement à l'efficacité des statines (en particulier de l'atorvastatine), mais ne se prononce pas sur le rapport coût-efficacité (IQWiG, 2005).

²⁷ Dans la mesure où le taux de conformité est bien plus faible dans des conditions réelles par rapport à ce que décrivent les ECR (et présente la moitié environ de la conformité des ECR), il convient de doubler le NST (nombre de sujets à traiter) calculé dans cette revue pour un accident (non) mortel afin d'obtenir l'effet souhaité. Le rapport coût-efficacité est alors encore plus défavorable. Les écarts s'expliquent également par les nombreuses hypothèses qu'il s'est avéré nécessaire d'établir aux fins des calculs susmentionnés (voir section 2.3.1) et qui diffèrent très vraisemblablement de celles des autres études, comme p. ex. l'hypothèse selon laquelle les accidents mortels se produisent en milieu de période.

Pays	Coût d'un traitement à la simvastatine de 40 mg en euros	Source
Allemagne	116	http://www.gelbe-liste.de
Canada	199	http://www.canardarxdrugs.net/drugprice/index.html
Danemark	22	http://www.medicinpriser.dk
États-Unis	253	http://www.antidepressantscheaper.com
Norvège	104	http://legemiddelverket.no/custom/Prepatsok
Pays-Bas	9	http://www.medicijnkosten.nl
Suède	25	http://tlv.se/beslut/sok/lakemedel
Suisse	280	Intergenerika/IMS Health (tableau 5)

Tableau 6 : Coût annuel d'un traitement à la simvastatine (taxes incluses) dans différents pays (adapté de la publication [Greving et al., 2011])

Il est par ailleurs important de souligner que le rapport coût-efficacité du traitement par statines dépend du degré absolu du risque de maladie cardiovasculaire au sein de la population, ainsi que de l'âge et du sexe des personnes traitées. À titre d'exemple, un risque de mortalité cardiovasculaire de 15 % sur dix ans est très élevé chez des hommes âgés de 45 ans, mais constitue un risque moyen chez des personnes de 65 ou 70 ans. Ces deux points (le coût des préparations à base de statines et le risque individuel) sont confirmés par une revue de Mitchell et Simpson [Mitchell et al., 2012].

En Suisse, pour le traitement par statines, les cardiologues s'orientent souvent selon la recommandation de l'European Society for Cardiology qui définit une valeur seuil de 5% pour un accident cardio-vasculaire mortel sur une période de 10 ans. Cette valeur seuil est comparable à un risque sur 5 ans de 10% d'accidents cardiovasculaires mortels ou non mortels, en partant d'une proportion d'accidents mortels de 20% à 25%. Le rapport coûts-efficacité implicite pour une valeur seuil de 5% d'accidents fatals selon la norme ESC s'élève ainsi à CHF 210'000 par QALY. Une augmentation de la valeur seuil de 5% à 7,5% aboutirait à un rapport coût-efficacité d'environ CHF 160'000 par QALY si l'on suppose que les effets d'un traitement par statines augmenteraient ainsi de 25 %. Le rapport coût-efficacité reste toujours très élevé.

4.3 Impact sur les dépenses de santé

Compte tenu du score de l'ESC (voir Fig. 2), il est réaliste de supposer que ce sont essentiellement les personnes de 65 ans et plus qui présentent un risque d'accident cardiaque de plus de 10 % et que 70 % pourraient être vraisemblablement considérées pour un traitement par statines.

Selon l'Office fédéral de la statistique, 1 million environ de personnes âgées de 65 à 80 ans sont aujourd'hui domiciliées en Suisse. Au cas où 70 % de ces personnes seraient traitées par statines en prévention primaire, le coût pour les OAS s'élèverait à 245 millions CHF.

Le chiffre d'affaires total des médicaments du groupe C10A (régulateurs de lipides) s'est élevé à 272 millions CHF en 2009²⁸. En supposant des coûts de traitement annuels de 350 CHF (voir Tableau 5), quelque 770 000 personnes, toutes tranches d'âge confondues, suivent aujourd'hui en Suisse un traitement de prévention primaire et secondaire par statines. Selon une étude canadienne, le pourcentage de prévention secondaire est de 50 % environ pour une thérapie par statines [Carter et al., 2013]. Pour la Suisse, on ne dispose cependant d'aucune donnée sur le nombre de patients présentant un risque d'accident cardiovasculaire de plus de 10 %. Il n'est donc pas possible de déterminer ici l'impact d'une modification des pratiques de prescription des statines en prévention primaire sur les dépenses de santé.

²⁸ Selon santésuisse : info santésuisse 03/2013. Ce montant comprend également d'autres hypolipémiants, qui ne font pas partie du groupe de substances des statines.

5 Considération des aspects éthiques

5.1 Évaluation des fondements scientifiques

Compte tenu des études existantes, on peut partir du principe que l'administration de statines en prévention primaire est modérément efficace, y compris chez les personnes qui présentent un risque réduit (moins de 10 %) d'accident cardiovasculaire. L'état de la recherche scientifique est cependant moins évident²⁹, dans la mesure où aucune ECR ne fait clairement la distinction entre les effets de l'administration des statines en prévention primaire et secondaire. Ceux-ci sont au contraire amalgamés : en conséquence, les résultats des études relatives à l'administration de statines en prévention primaire suggèrent des effets souhaités supérieurs à ce qui est effectivement le cas. La transposition directe des résultats des études sur la population suisse n'est en outre que partiellement possible, les sujets des études étant nettement plus jeunes et plus souvent de sexe masculin que les patients qui suivent généralement un traitement par statines en Suisse. À cela s'ajoute que les études disponibles ne tiennent pas suffisamment compte de l'influence du comportement de santé personnel ni des possibles comorbidités sur l'état de santé de la catégorie de personnes visées. Cela est d'autant plus important que des taux de cholestérol élevés ne représentent que l'un des nombreux facteurs de risque d'accident cardiovasculaire. Il convient à cet égard de distinguer entre les facteurs non influençables (âge, sexe, prédisposition génétique), en partie influençables (p. ex. hypertension essentielle) et influençables (p. ex. alimentation, tabagie, alcool, activité physique). Toutes les principales directives et les informations professionnelles concernant les différentes préparations à base de statines soulignent la nécessité de réduire les facteurs de risque influençables (liés au mode de vie) avant d'entamer un traitement médicamenteux.

Au vu des limitations des études disponibles et de l'effet modéré des statines en prévention primaire, les effets indésirables revêtent une pertinence particulière sur le plan de l'éthique sociale et individuelle.

5.2 Considérations d'éthique sociale

La mortalité par accidents cardiovasculaires est très élevée. Selon le rapport de l'Obsan de 2008, les cardiopathies coronariennes sont la cause la plus fréquente de décès, tandis que les AVC occupent la troisième place³⁰. La question de la prévention des accidents cardiaques est donc pertinente sur le plan de l'éthique sociale.

La thérapie par statines fait largement consensus en prévention secondaire. Il s'agit là d'une mesure thérapeutique qui vise à retarder, voire arrêter, la progression d'une maladie déjà

²⁹ On ne dispose pas non plus d'informations sur les effets à long terme des statines.

³⁰ Meyer Katharina et al., section « Maladies cardiovasculaires » dans « Santé en Suisse. Rapport national sur la santé 2008 », éd. Katharina Meyer dans la série d'ouvrages de l'Observatoire suisse de la santé (Obsan), publié par Camenzind Paul et al., Berne 2009, p. 153 et suivantes.

existante. Face au risque élevé d'une évolution éventuellement mortelle de la maladie, les effets indésirables de l'administration du médicament sont ici pris en considération.

Il n'en va pas de même de l'administration de statines en prévention primaire, qui s'applique à des personnes en bonne santé. Il ne s'agit **pas** ici d'une mesure thérapeutique, puisque l'enjeu n'est pas de soigner des personnes malades, mais de prévenir des maladies futures. Les effets indésirables des mesures de prévention peuvent donc nuire à des personnes en bonne santé. L'État ayant le devoir de protéger la santé de la population, l'introduction de mesures de prévention primaire est soumise à une obligation de diligence accrue. Eu égard aux effets indésirables associés aux mesures de prévention, les aspects d'éthique sociale suivants doivent être pris en compte :

- a) Existe-t-il d'autres options de traitement ?
- b) Les effets souhaités l'emportent-ils nettement sur les effets indésirables et existe-t-il un risque de dommages graves et durables ?
- c) Le rapport coût-efficacité est-il favorable ?

En ce qui concerne le point a) : Le taux de cholestérol dans le sang est fortement influencé par le comportement de santé individuel. Les comportements de santé négatifs (p. ex. absence d'exercice et surpoids) se rencontrent plus particulièrement dans les couches sociales les plus défavorisées, lesquelles souffrent en outre généralement d'un faible niveau d'instruction en santé et de capacité d'adaptation. Les accidents cardiaques sont donc également fortement influencés par l'origine sociale. Les personnes des couches sociales les plus défavorisées meurent ainsi plus souvent de maladies coronariennes et d'AVC que les personnes issues de couches supérieures³¹. L'administration de statines et les changements de mode de vie représentent deux solutions alternatives pour cette catégorie de personnes. Ces alternatives doivent être soigneusement soupesées, dans la mesure où il existe, du point de vue de l'éthique sociale, une certaine responsabilité sociétale, voire un devoir d'assistance, à l'égard des groupes de population défavorisés.

Rappelons que le comportement de santé à risque des couches sociales défavorisées n'est pas uniquement responsable des accidents cardiovasculaires, mais aussi de nombreuses autres maladies graves et causes de décès, et notamment de différents types de cancer. La prévention primaire à base de statines ne peut donc couvrir qu'un seul domaine pathologique, tout en présentant elle-même des risques d'effets indésirables. Ces effets peuvent être encore amplifiés en cas d'administration de médicaments pour d'autres maladies et d'interaction indésirable entre ces préparations³².

Selon le rapport de l'Obsan de 2008, « *les éléments fondamentaux de la prévention des maladies cardiovasculaires doivent également se baser sur une approche multisectorielle et se concentrer en premier lieu sur l'amélioration des conditions de vie socioéconomiques, l'acquisition d'une*

³¹ Voir note 30.

³² Cela constitue par ailleurs déjà un problème au sein de la population plus âgée, qui est très souvent « surmédicalisée » (voir bulletin de l'ASSM 4/12).

meilleure instruction et la promotion des ressources sociales. La population doit en outre être informée de l'importance du dépistage des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et encouragée à recourir aux offres de dépistage précoce. Il convient donc d'identifier les groupes à risque et de mettre à la disposition de tous des mesures préventives et thérapeutiques sous une forme correspondant à leur origine sociale. Cette tâche doit intervenir dans le cadre de programmes d'action et de réseaux, par exemple avec les écoles, associations sportives, médecins et employeurs. Les mesures préventives rentables, comme par exemple la promotion de compétences de santé au sein de la population et l'amélioration des conditions de vie structurelles, n'ont pas, à ce jour, fait l'objet de recherches suffisantes en Suisse et sont par conséquent peu utilisées. L'efficacité de ces mesures doit être mieux étudiée et les résultats pris en compte lors de la mise en œuvre. »³³

Avant toute utilisation de mesures médicales en prévention primaire, il convient, dans une perspective d'éthique sociale et conformément au principe de prévention des dommages, d'épuiser toutes les possibilités non médicales qui n'ont pas d'effets indésirables. Dans le cadre de ses efforts de prévention, l'État doit prendre des mesures qui, pour des raisons de ressources, permettent de combattre un vaste éventail de maladies, au-delà des seuls accidents cardiaques, comme c'est le cas pour les statines. Les changements de comportements de santé qui préviennent les accidents cardiaques permettent également de combattre de nombreuses autres maladies. Les changements comportementaux sont par conséquent plus efficaces que la prise de médicaments pour certaines maladies spécifiques.

En ce qui concerne le point b) : Eu égard aux effets indésirables (valeurs hépatiques modifiées, diverses formes de myopathies et de diabète sucré), le constat suivant s'impose : Alors que les effets indésirables cités en premier lieu ne se traduisent pas généralement par des dommages durables, le diabète sucré est lui, en règle générale, permanent. Sa fréquence est par ailleurs relativement élevée, avec un nouveau cas pour 1 000 années-personne d'administration de statines. Alors que ces risques sont acceptables en situation de prévention secondaire, il en va tout autrement pour la prévention primaire, d'autant plus que la littérature disponible décrit une série d'autres effets indésirables potentiels. L'effet modéré souhaité de l'administration de statines ne suffit donc pas à compenser les possibles effets indésirables, lesquels s'accompagnent parfois de dommages potentiels irréversibles.

En ce qui concerne le point c) : Le rapport coût-efficacité défavorable constitue un argument supplémentaire contre l'extension de l'indication de l'administration des statines ; ce rapport est d'autant plus défavorable que le taux d'observance au quotidien est faible (50 %). On notera à ce titre que les prix des statines sont considérablement plus élevés en Suisse qu'à l'étranger. Mais même si les statines étaient plus abordables et le rapport coût-efficacité, par conséquent, plus favorable, l'administration de statines à des personnes saines ne pourrait être justifiée sur le plan de l'éthique sociale, puisqu'il existe des traitements alternatifs sans effets indésirables, qui contribuent simultanément à prévenir d'autres maladies.

³³ Voir note 30.

5.3 Considérations d'éthique individuelle

Comme toutes les mesures médicales, la prévention primaire par statines s'accompagne d'un droit de défense général vis-à-vis du traitement, mais pas d'un droit à prestation individuel, compte tenu des considérations d'éthique sociale mentionnées plus haut. Au nom de la liberté individuelle (droit de mise en danger de soi), chacun est libre, s'il subvient lui-même aux frais, d'utiliser des statines en prévention primaire pour pallier son propre comportement à risque. L'obligation d'information médicale et le droit à un consentement éclairé correspondant s'imposent alors. Eu égard au processus de prise de décision individuelle dans le cadre de la relation docteur-patient personnelle, il convient en particulier de thématiser les effets indésirables et les possibilités de comportement de santé individuel. Cela vaut notamment pour la prise en charge des personnes peu éduquées.

6 Considération des aspects juridiques

6.1 Fondements

Partout dans le monde, les statines sont prescrites en grandes quantités³⁴, tant à titre de prévention primaire que secondaire d'accidents cardiovasculaires. À la différence de la prévention primaire étudiée dans ce rapport, l'utilisation de ces médicaments en prévention secondaire chez des patients qui ont déjà subi un accident cardiovasculaire fait l'objet d'un consensus, même parmi les auteurs les plus critiques de l'industrie pharmaceutique³⁵. Le présent rapport s'intéresse cependant uniquement à l'utilisation des statines en prévention primaire chez des personnes qui ne présentent pas (encore) de symptômes et qui, même si elles affichent des facteurs de risque, peuvent être considérées comme cliniquement (encore) en bonne santé.

La loi sur l'assurance-maladie (LAMal) prend en principe en charge le coût des « prestations qui servent à diagnostiquer ou à traiter une maladie et ses séquelles » (Art. 25 par. 1 LAMal). Les prestations de prévention médicale sont prises en charge par l'assurance obligatoire des soins (OAS), notamment pour les « mesures préventives en faveur d'assurés particulièrement menacés » (Art. 26 LAMal). Les prestations concernées sont définies par le Département fédéral de l'intérieur après consultation de la commission compétente (Art. 33 et suivant de l'Ordonnance sur l'assurance maladie/OAMal). La législation antérieure à la loi sur l'assurance-maladie (LAMal), la loi sur l'assurance-maladie et accidents (LAMA), prévoyait déjà qu'il devait y avoir une maladie ou un état maladif pour justifier la prise en charge des coûts : « Il n'y a aucune obligation de prestation dans le cadre de mesures purement préventives, qui sont uniquement effectuées par rapport à un futur préjudice potentiel » (ATF 110 V 313/315). Il en ressort donc qu'il n'existe aucune obligation de prise en charge du coût des statines pour une prévention primaire chez des personnes cliniquement en bonne santé, puisqu'une telle prise en charge n'est pas expressément prévue dans le catalogue positif des prestations médicales de l'OPAS.

Toutes les statines mentionnées dans le présent rapport ont été autorisées par Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques ; elles ont été ensuite inscrites dans la liste des spécialités et sont donc remboursables en vertu de la LAMal. Conformément à l'Art. 13 de l'OEMéd (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, SR 812.212.22), l'information destinée aux professionnels doit satisfaire aux exigences définies à l'annexe 4³⁶ de

³⁴ Le Sortis (atorvastatine) est considéré comme le médicament totalisant le plus gros chiffre d'affaires au monde : voir Karoline Schumbach, « Sortis : Das weltweit grösste Arzneimittel », in apotheke adhoc, 02/03/2012 (www.apotheke-adhoc.de, consulté le 09/08/2013). En Suisse, le marché des statines est évalué à 300 millions CHF environ (sur la base du tableau 5, ainsi que d'une extrapolation du chiffre d'affaires par Helsana, selon U.P. Gasche, *Tages-Anzeiger* du 06/06/2011, p. 3; voir également section 4.3).

³⁵ Voir K. Langbein/H.-P. Martin/H. Weiss, *Bittere Pillen*, 81. A., Köln 2013, p. 655 et suivantes, qui (sauf pour la rosuvastatine – recommandation : contre-indiquée) considèrent les autres statines faisant l'objet de ce rapport comme « thérapeutiquement adaptées à la prévention de l'infarctus du myocarde (prophylaxie secondaire de l'infarctus), des AVC et de l'occlusion vasculaire ».

³⁶ Les médicaments dont l'indication est en partie controversée (dont les statines font partie) présentent justement de graves lacunes par rapport aux exigences de contenu des informations professionnelles : l'annexe 4 (chiffre 1) de l'OEMéd définit par

cette ordonnance. Ces informations doivent notamment comprendre une rubrique « indications/possibilités d'application ». Les informations relatives aux statines étudiées ici énumèrent toutes, au titre des indications, la prévention secondaire qui fait consensus, mais vont encore plus loin dans leurs formulations en recommandant également, par exemple, l'utilisation « pour le traitement d'autres facteurs de risque », sans que ces « autres facteurs de risque » soient définis ou clairement décrits en fonction de leur degré de risque (en termes de survenue ou de type/gravité d'un accident). Ces descriptions d'indication manquent donc de concision, contrairement aux exigences de l'autorité compétente *Swissmedic*³⁷.

En ce qui concerne la prescription individuelle, il n'est pas facile (voir même impossible) de délimiter si un tel médicament est prescrit par le médecin traitant à titre de simple prévention primaire (non remboursable). Car il est (presque) toujours possible de trouver, voire de présenter un facteur de risque, capable de transformer une personne « apparemment en bonne santé » en un patient à risque, pour que le traitement puisse être pris en charge. Il est probable que l'utilisation de ces médicaments à des fins de prévention primaire controversée s'appuie souvent sur ces « autres facteurs de risque » dans la réalité (voir note 41, fin).

Indépendamment de la prise en charge (réelle) du coût d'une prescription en prévention primaire qui n'est pas en soi remboursable, les médecins traitants doivent savoir que cette prescription s'accompagne d'une obligation de diligence accrue en matière d'information. Dans le cas contraire, leur responsabilité risquerait d'être engagée en cas de survenue d'effets secondaires indésirables. Certaines études plus récentes montrent effectivement que les effets secondaires indésirables de ces médicaments peuvent être plus fréquents et plus marqués que ce que l'on supposait jusqu'à présent³⁸ (voir note 41).

6.2 Conséquences concernant la conformité EAE

Les prestations qui sont financées par le biais de l'assurance obligatoire des soins (AOS) doivent, en vertu de l'Art. 32 de la loi sur l'assurance-maladie (LAMal), satisfaire à ce que l'on appelle les

exemple l'interligne ou la police de caractères minimum, mais n'impose aucunement au demandeur de citer les études prises en compte (de manière scientifiquement correcte). Ces informations s'adressent toutefois à des professionnels qui devraient avoir la possibilité de s'informer plus en détail de résultats scientifiques qui ne sont généralement mentionnés que de façon très brève dans les informations professionnelles (p. ex. en cas de changement de thérapie si le patient supporte mal un médicament donné). Les informations professionnelles relatives aux statines étudiées dans le présent rapport ne contiennent que de rares références (difficilement accessibles) aux études, alors que le volume des informations professionnelles n'augmenterait que de quelques lignes si elles comprenaient la liste correcte des études mentionnées. À cela s'ajoute que la publicité sur les médicaments (autorisée) dans les revues spécialisées ne fournit pas d'informations fiables aux professionnels : voir à cet égard M. Santiago et al.: Accuracy of drug advertisements in medical journals under new law regulating the marketing of pharmaceutical products in Switzerland, *BMC Medical Informatics & Decision Making*, 2008, 8:61 avec en conclusion « ... physicians should not trust drug advertisement claims even when they seem to refer to scientific studies ».

³⁷ « L'indication doit être formulée de manière concise et corroborée par les résultats des études cliniques. » Voir fiche technique de Swissmedic « Explication des informations professionnelles » du 24/06/2011 (disponible sur le site de Swissmedic).

³⁸ « In February 2008, the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) stated that 'Following a review of clinical trial data, spontaneous reports of suspected adverse drug reactions, and published literature, product information for statins is being updated to reflect a number of different side-effects as class effects of all statins.' » Cette citation est extraite de : Drug and Therapeutics Bulletin, DTB 2009; 47:121 doi:10.1136/dtb.2009.10.0084 : "Uncommon knowledge", ainsi que du rapport d'évaluation public de la MHRA : Statins: updates to product safety information, Novembre 2009. Voir également les ConsumerUpdates de la FDA aux États-Unis : « FDA Expands Advice on Statin Risks » du 27/02/2011 (www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ ; consulté le 05/08/2013 ; dernière mise à jour le 04/04/2013).

critères EAE, c.-à-d. qu'elles doivent être efficaces, appropriées et économiques. Ces critères doivent être remplis simultanément et l'efficacité doit pouvoir être démontrée selon des méthodes scientifiques.

- **Efficacité** : Compte tenu des études disponibles, la preuve d'efficacité des statines en prévention primaire « selon des méthodes scientifiques » (Art. 32 par. 1 LAMal/Art. 65a OAMal) est sujette à caution. Bon nombre d'études qui recommandent l'utilisation des statines en prévention primaire présentent un biais de sélection évident par rapport au choix des sujets. Il convient de rappeler que même dans le cadre de l'utilisation moins controversée des statines en prévention secondaire, on a souvent critiqué le fait que les populations étudiées ne correspondent que peu ou pas à la population des patients réels (« real-world-patients »), autrement dit, que la transférabilité (généralisabilité, validité externe) des résultats des études à d'autres groupes de patients – ici surtout des femmes³⁹ et des patients plus âgés – n'est pas démontrée⁴⁰. Comme mentionné à la section 2.1.2, il ne peut y avoir de validité externe que si la population étudiée ne se distingue pas trop de la population ciblée par le traitement. Il a déjà été souligné que la répartition des âges de la population étudiée ne correspond pas à la population des patients en Suisse ; quant à l'absence, en Suisse, de données sur la répartition entre les sexes, il est toujours possible de renvoyer aux études étrangères⁴¹. Mais dans la mesure où les études qui sont à la base de ce rapport (voir section 2.1.1) ne contiennent aucune indication sur leur validité externe (c.-à-d. aucune évaluation de leur généralisabilité⁴²), il n'est pas possible de simplement transférer l'effet qui en ressort sur la population réelle suisse correspondante^{43/44}.

³⁹ Le fait que les femmes soient toujours aussi sous-représentées dans la recherche clinique laisse songeur, près de 20 ans après la parution de l'ouvrage pionnier de Marianne C. Mastroianni/Ruth Faden/Daniel Federman (Editors) : *Women and Health Research, Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies*, Washington 1994 ; voir également Marianne J. Legato (Editor) : *Principles of Gender-specific Medicine*, Academic Press, 1.A. 2004, 2.A. 2010.

⁴⁰ Voir Marchioli Roberto et al.: *Meta-analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice. The case of cholesterol-lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease*. *Arch Intern Med* 10 juin 1996 ; 156 (11): 1158-72: « No conclusion could be reached for patients who were less represented in the studies (i.e. women and elderly persons). ... The effect of cholesterol-lowering interventions at least in the secondary prevention of coronary heart disease can be considered as established, but the transferability of such results to real-life patients remains the critical, unanswered question. » Près de dix ans plus tard, une autre étude est arrivée pratiquement à la même conclusion : « For statins, women formed almost half of the "with need" and "on treatment" populations, but were markedly under-represented in trials. Those aged 65+ years formed nearly two-thirds of the "with need" population, but only one-fifth of trial samples, and were less likely to be treated than younger subjects. ... However, measures of absolute effectiveness, absolute harm and cost-effectiveness are associated with underlying risk levels in different socio-demographic groups. Underrepresentation will therefore bias absolute effect estimates. » Bartlett Christopher et al.: *The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials*, *Health Technol Assess*, 9 oct. 2005 (38): iii-iv, ix-x, 1-152 (l'un des auteurs de cette étude, M. Egger, est originaire de Suisse).

⁴¹ Outre les études mentionnées à la note 40, voir Aleesa Carter et al.: *Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study*, *BMJ* 2013; 346: f2610: « Over the 14 years study period, we identified 471 250 patients with no history of diabetes who were newly treated with a statin. Of these, 227 994 (48,3 %) received a statin for primary prevention, while 243 256 (51,7 %) received a statin for secondary prevention. The median age at the outset of treatment was 73 (interquartile range 69-78) and 254 915 (54,1 %) were women. » La description de la population réelle examinée dans cette étude diffère sensiblement de celle des populations étudiées (voir Tableau 3), mais se rapproche néanmoins de la situation réelle en Suisse. On notera également le taux élevé (48,3 %) de prescriptions en prévention primaire.

⁴² Voir Bonell, Christopher et al.: *Assessment of generalizability in trials of health interventions: suggested frame-work and systematic review*, *BMJ*, 333, 12 août 2006, 346 sqq.

⁴³ D'un point de vue juridique, on peut même se demander si la preuve d'efficacité pour une population essentiellement masculine et sensiblement plus jeune (voir Tableau 3) comparée à des populations réelles, qui sont sensiblement plus âgées et en bien plus grande partie (en majorité ?) féminines (selon l'étude de Carter citée à la note 41 : 73/54,1 %), ne peut en fait être considérée comme la preuve de quelque chose d'autre, un « aliud » juridique.

- Adéquation : En vertu de l'Art. 33, par. 1 de l'OPAS, l'adéquation d'une prestation médicale est, entre autres, évaluée en fonction de ses effets indésirables⁴⁵. Un médicament qui doit être utilisé à titre préventif chez des personnes cliniquement saines doit pouvoir présenter un rapport particulièrement favorable entre effets souhaités et indésirables. Un tel rapport n'a cependant pu être démontré à ce jour. Autrement dit, les personnes à qui l'on prescrit un traitement par statines en prévention primaire sont potentiellement exposées à des effets indésirables inacceptables⁴⁶.
- Caractère économique : Comme indiqué au chapitre 4, le rapport coût-efficacité de l'utilisation des statines en prévention primaire est défavorable. Autrement dit, le critère d'économicité exigée par la LAMal pour la prescription remboursable de statines à des fins de prévention primaire n'est pas démontré. Il est également frappant que les prix payés en Suisse (voir Tableau 5) sont bien supérieurs au prix moyen qui résulte d'une comparaison des prix avec l'étranger au sens de l'Art. 35 de l'OPAS. Dans certains pays comme le Danemark et les Pays-Bas (Art. 35 par. 2 OPAS), le prix est parfois inférieur à 10 % du prix moyen en Suisse ; en Allemagne, il s'élève à environ un tiers du prix suisse (voir Tableau 6).

En résumé, on constate qu'en raison du manque de données relatives à l'efficacité, des incertitudes entourant les effets secondaires potentiels et des coûts comparatifs très élevés, les statines utilisées à des fins de prévention primaire ne remplissent pas les critères EAE.

⁴⁴ « RCTs cannot be expected to produce results that are directly relevant to all patients and all settings, but to be externally valid they should at least be designed and reported in a way that allows clinicians to judge to whom they can reasonably be applied ». Peter M. Rothwell : Factors That Can Affect the External Validity of Randomised Controlled Trials, *PloS Clin Trials* 1 (1): e9. DOI: 10.1371 ; voir également du même : External validity of randomised trials: "To whom do the results of this trial apply?", *Lancet* 1-7 Jan 2005 ; 365 (9453): 82-93.

⁴⁵ Voir aussi à ce sujet la définition pratique de l'adéquation selon le document de travail de l'OFSP (version 2.0 du 21/07/2011) « Opérationnalisation des concepts d'efficacité, d'adéquation et d'économicité » : « L'adéquation d'une prestation présuppose, en plus de son efficacité, un certain degré d'aptitude, *compte tenu des avantages et des inconvénients* (italique pas dans l'original), de nécessité et d'acceptabilité ainsi qu'une proportionnalité des moyens déployés » (disponible sur le site de l'Office fédéral de la santé publique, www.bag.admin.ch).

⁴⁶ Voir p. ex. à cet égard la conclusion de l'étude citée à la note 41 d'A. Carter et al.: « Compared with pravastatin, treatment with higher potency statins, especially atorvastatin and simvastatin might be associated with an increased risk of new onset diabetes ».

7 Résumé, appréciation globale et recommandations

7.1 Résumé et appréciation globale

Le cholestérol est un composant important des membranes cellulaires et représente en outre le stade préliminaire des acides biliaires et de différentes hormones. Le cholestérol est à ce titre vital pour le bon fonctionnement du corps. Si la majeure partie du cholestérol est produite par le corps, il est également en partie absorbé à travers la nourriture. Des taux de cholestérol (trop) élevés constituent cependant un facteur de risque de maladies cardiovasculaires (p. ex. maladie coronarienne) et d'accidents cardiovasculaires (p. ex. infarctus du myocarde).

Le terme « statines » désigne un ensemble de médicaments qui interviennent dans la synthèse du cholestérol au niveau cellulaire. Les statines sont essentiellement utilisées en cas de troubles du métabolisme lipidique (hypercholestérolémie) pour faire baisser les taux de cholestérol, mais aussi pour prévenir la survenue de nouveaux accidents cardiovasculaires.

L'efficacité d'un traitement par statines auprès de patientes et de patients qui sont déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire a été démontrée dans plusieurs grandes études randomisées. Cette **prévention** dite **secondaire** (c'est-à-dire une prévention qui enrayer la progression d'une maladie existante) est recommandée par les principales directives cardiologiques et fait largement consensus à l'échelle internationale.

Les preuves disponibles quant à l'efficacité des statines à des fins de **prévention primaire** d'accidents cardiovasculaires (c'est-à-dire une prévention qui intervient avant l'apparition de la maladie ou d'un accident et doit empêcher sa survenue) sont moins évidentes. À partir de quel niveau de risque de maladie cardiovasculaire la prévention primaire par statines peut-elle être indiquée et considérée comme rentable ?

Le présent rapport se penche sur la question de savoir si la prescription de statines chez les personnes **ne** présentant **pas** de maladie cardiovasculaire diagnostiquée est associée à un avantage appréciable quant au nombre d'accidents cardiovasculaires pouvant survenir ultérieurement, en termes de survie et de qualité de vie. Ce document examine également les effets indésirables potentiels et le rapport coût-efficacité du traitement par statines.

Afin d'évaluer l'effet des statines en tant qu'élément de prévention primaire des accidents cardiovasculaires, les auteurs ont tout d'abord cherché des revues et des méta-analyses systématiques de haute qualité comme base de départ de leur évaluation. Les méta-analyses d'ECR présentent généralement les résultats les moins incertains, à la condition d'être méthodologiquement adéquates et adaptées à la problématique concernée.

Les six méta-analyses identifiées permettent d'établir les conclusions principales suivantes :

- Un traitement par statines permet, chez les personnes qui n'ont pas de pathologie cardiaque préexistante, mais qui présentent un risque d'accident cardiovasculaire, de faire

baisser la probabilité d'un tel accident. Les personnes étudiées ici affichaient un risque d'accident cardiaque sur cinq ans de moins de 10 %. Avec une réduction du taux de cholestérol LDL de 1,0 mmol/l, il est possible de prévenir 11 accidents cardiovasculaires majeurs pour 1 000 personnes traitées sur cinq ans. L'impact sur la mortalité globale est cependant modéré.

- Les résultats des méta-analyses doivent cependant être interprétés avec prudence dans la mesure où l'ordre de grandeur de l'effet souhaité qui y est décrit dépend, en réalité, essentiellement des quatre facteurs suivants :
 1. Les résultats des études renvoient à une population de personnes qui présentent **globalement** un risque à cinq ans d'accident cardiovasculaire. Dans la pratique, l'évaluation du risque s'effectue cependant à l'aide de « calculateurs de risque » qui reposent sur un risque à dix ans d'accident **mortel**. La question de savoir si le principe de calcul de la méta-analyse permet d'aboutir à une classification comparable à ces « calculateurs de risque » n'a pas encore été examinée ou validée.
 2. Les ECR font état (comme on pouvait s'y attendre) d'un taux élevé de conformité au traitement. Dans la réalité, les taux de conformité obtenus sont considérablement plus faibles. En conséquence, la réalisation de l'effet souhaité sera moindre.
 3. Compte tenu des résultats des études, on peut dans l'ensemble conclure à la sécurité élevée et à la tolérance satisfaisante d'un traitement par statines. Dans la mesure où la prévention primaire traite des personnes en bonne santé, il convient de tenir plus particulièrement compte des effets indésirables. Parmi les effets indésirables les plus fréquents des statines figurent les modifications des valeurs hépatiques (chimiques) et des myopathies (douleurs musculaires et dégénérescence du tissu musculaire) à des degrés divers. Les études ont également examiné d'autres effets indésirables, comme par exemple le risque accru de développer un diabète sucré.

La survenue d'un accident cardiovasculaire influe fortement sur la qualité de vie. Selon le type d'accident, la dégradation de la qualité de vie peut être très marquée (p. ex. dans le cas d'un AVC avec paralysie permanente) ou plutôt modérée (p. ex. dans le cas d'un infarctus du myocarde non étendu). La prise de statines n'a cependant pas d'impact direct sur la qualité de vie. En cas de survenue d'effets indésirables pendant le traitement (la plupart du temps des douleurs musculaires diffuses), le traitement est dans la majorité des cas interrompu (souvent par le patient lui-même) ou remplacé par une autre préparation, si bien qu'on ne peut parler d'influence négative durable sur la qualité de vie. Afin d'évaluer l'efficacité des statines en termes de prévention primaire, on prendra soin de distinguer entre trois groupes de sujets :

- (1) les personnes sans maladie cardiovasculaire diagnostiquée qui ne subissent pas d'accident cardiovasculaire et qui atteignent l'espérance de vie normale
- (2) les personnes sans maladie cardiovasculaire diagnostiquée qui subissent un accident cardiovasculaire, mais survivent à cet accident

(3) les personnes sans maladie cardiovasculaire diagnostiquée qui subissent un accident cardiovasculaire et en meurent.

Si l'on établit, pour chacun de ces groupes, des hypothèses de qualité de vie réalistes, conformément à l'indice de Karnofsky, on obtient un effet de 0,0095 QALY par personne sur une période d'observation de cinq ans pour un traitement par statines en prévention primaire.

Il convient de comparer cet effet aux coûts du traitement. Outre le coût des médicaments, on tiendra également compte des coûts économisés, c'est-à-dire des coûts liés aux accidents cardiovasculaires qui ne se sont **pas** produits en raison du traitement. La somme globale des coûts économisés en raison d'un traitement par statines s'élève, selon le modèle de calcul, à 350 CHF par personne sur une période d'observation de cinq ans. Les coûts du traitement par statines comprennent le prix pondéré selon la part de marché des préparations à base de statines figurant dans la liste des spécialités ainsi que les consultations médicales associées à la prescription et les frais de laboratoire éventuels. Ces coûts s'élèvent au total à 2 350 CHF pour une période d'observation de cinq ans. Le coût total sur une période d'observation de cinq ans est donc de 2 000 CHF par personne.

Si l'on compare le coût à l'effet obtenu du traitement par statines en prévention primaire, on obtient un rapport coût-efficacité de 210 000 CHF par QALY (arrondi, correspondant à une valeur seuil de 5% pour les accidents mortels selon la norme ESC). Le rapport coût-efficacité est défavorable. Une augmentation de la valeur seuil à 7,5% aboutirait à un rapport coût-efficacité d'environ CHF 160'000 par QALY. Le rapport coût-efficacité reste toujours très élevé.

De nombreuses études sur le rapport coût-efficacité du traitement par statines ont été publiées ces dernières années, y compris dans le domaine de la prévention primaire. Toutes ces études ont conclu à des rapports coût-efficacité sensiblement plus faibles. Deux facteurs clés, en particulier, influent sur le rapport coût-efficacité : premièrement le coût des statines, qui varie considérablement d'un pays à l'autre : plus ce coût est bas et plus le rapport coût-efficacité est favorable. Ce coût est cependant élevé en Suisse, par rapport à d'autres pays. Deuxièmement (mais dans une moindre mesure) la conformité au traitement influe sur le rapport coût-efficacité.

En ce qui concerne les fondements scientifiques, il convient de souligner qu'aucune ECR ne fait clairement la distinction entre les effets de l'administration des statines en prévention primaire et secondaire. Ces deux groupes sont au contraire amalgamés, ce qui rend difficile toute comparaison des effets de ces deux formes de prévention : les résultats des études relatives à l'administration des statines suggèrent en effet plus d'effets souhaités que cela n'est effectivement le cas dans le groupe cible. La transposition directe des résultats des études sur la population suisse n'est en outre que partiellement possible, les participants aux études étant nettement plus jeunes et plus souvent de sexe masculin que les patients types qui suivent un traitement par statines en Suisse. À cela s'ajoute que les études disponibles ne tiennent pas suffisamment compte de l'influence du comportement de santé personnel ni des possibles

comorbidités sur l'état de santé de la catégorie de personnes visées. Cela est d'autant plus important que des taux de cholestérol élevés ne représentent que l'un des nombreux facteurs de risque d'accident cardiovasculaire. Il convient à cet égard de distinguer entre les facteurs non influençables (âge, sexe, prédisposition génétique), en partie influençables (p. ex. hypertension essentielle) et influençables (p. ex. alimentation, tabagie, alcool, sport). Toutes les principales directives et les informations professionnelles concernant les différentes préparations à base de statines soulignent la nécessité de réduire autant que possible les facteurs de risque influençables (liés au mode de vie) avant d'entamer un traitement médicamenteux.

Sur le plan de l'éthique sociale, on soulignera que la prévention primaire ne constitue pas une mesure thérapeutique au sens propre du terme, puisque l'enjeu n'est pas de soigner des personnes malades, mais de prévenir de maladies futures. Les effets indésirables des mesures de prévention peuvent par conséquent nuire aux personnes en bonne santé. L'État ayant, par principe, le devoir de protéger la santé de la population, l'introduction de mesures de prévention primaire est soumise à une obligation de diligence accrue.

En ce qui concerne les effets indésirables associés aux mesures de prévention, il convient de tenir compte des aspects d'éthique sociale suivants :

- a) Existe-t-il d'autres options de traitement ?
- b) Les effets souhaités l'emportent-ils nettement sur les effets indésirables et existe-t-il un risque de dommages graves et durables ?
- c) Le rapport coût-efficacité est-il favorable ?

La diminution des facteurs de risque influençables (voir plus haut) offre cependant des options de traitement alternatives pour tout un éventail de personnes. En ce qui concerne les effets indésirables, on notera que les myalgies (douleurs musculaires diffuses) ne se traduisent pas, en général, par des dommages durables, alors que le diabète sucré représente une détérioration permanente de la santé. Sa fréquence est par ailleurs relativement élevée, avec un nouveau cas pour 1 000 années-personne d'administration de statines. Alors que ces risques sont acceptables dans le cas de la prévention secondaire, il en va tout autrement pour la prévention primaire, d'autant plus que la littérature disponible décrit nombre d'autres effets indésirables potentiels. Comme indiqué ci-dessus, le rapport coût-efficacité est défavorable. L'administration de statines en prévention primaire ne remplit donc aucun des critères nécessaires sur le plan de l'éthique sociale.

Comme toutes les mesures médicales, la prévention primaire par statines s'accompagne, du point de vue de l'éthique individuelle, d'un droit de défense général vis-à-vis du traitement, mais pas d'un droit à prestation individuel, compte tenu des considérations d'éthique sociale mentionnées plus haut. Au nom de la liberté individuelle (droit de mise en danger de soi), chacun est libre, s'il subvient lui-même aux frais, d'utiliser des statines en prévention primaire pour pallier son propre comportement à risque. L'obligation d'information médicale et le droit à un consentement éclairé correspondant s'imposent alors.

Du point de vue juridique, on notera que l'OAS ne prévoit aucune obligation de prestation dans le cadre de mesures purement préventives, qui sont uniquement effectuées par rapport à un futur préjudice potentiel. Il en ressort donc qu'il n'existe aucune obligation de prise en charge du coût des statines pour une prévention primaire chez des personnes cliniquement en bonne santé, dans la mesure où une telle prise en charge n'est pas expressément prévue dans le catalogue positif des prestations médicales de l'OPAS. On note également qu'en raison du manque de données relatives à l'efficacité, des incertitudes entourant les effets indésirables potentiels (y compris à long terme) et un coût comparatif très élevé, les statines utilisées à des fins de prévention primaire ne remplissent en somme pas les critères EAE.

On peut conclure en résumé, sur la base des études internationales existantes, que la prévention primaire par statines permet de réduire de façon modérée la survenue de nouveaux accidents cardiovasculaires. Il n'est cependant pas possible de fournir des informations fiables quant à l'ordre de grandeur de cet effet dans la réalité et quant au groupe de personnes auquel ces résultats sont transférables. On note par ailleurs que les effets indésirables potentiels revêtent une importance particulière lors de l'administration de statines à des personnes en bonne santé et que la diminution des facteurs de risque influençables constitue une manière de procéder alternative pour tout un éventail de personnes. Le rapport coût-efficacité est en outre défavorable en Suisse. En cas de diminution sensible du niveau de prix des préparations à base de statines en Suisse, le rapport coût-efficacité serait plus favorable.

7.2 Recommandations

Les connaissances tirées de la présente analyse conduisent aux recommandations suivantes :

- **La prescription de statines en prévention primaire ne doit être envisagée que lorsque les autres possibilités de réduction des facteurs de risque sont épuisées.**
- **Le risque d'accident cardiovasculaire doit être déterminé au cas par cas conformément aux directives applicables.**
- **La prescription de statines en prévention primaire est contre-indiquée en cas de risque d'accident cardiovasculaire mortel de moins de 7.5% (selon le score de l'ESC).**

A1 Bibliographie

- [1] Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007, 370 (9601): 1781-90.
- [2] Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002, 105 (3): 310-5.
- [3] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, 376 (9753): 1670-81.
- [4] Becker DJ, Gordon RY, Morris PB, et al. Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc* 2008, 83 (7): 758-64.
- [5] Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009, 338: b2376.
- [6] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004, 350 (15): 1495-504.
- [7] Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013, 346: f2610.
- [8] Cho L, Hoogwerf B, Huang J, et al. Gender differences in utilization of effective cardiovascular secondary prevention: a Cleveland clinic prevention database study. *J Women's Health (Larchmt)* 2008, 17 (4): 515-21.
- [9] CTTC. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Am J Cardiol* 1995, 75 (16): 1130-4.
- [10] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004, 350 (14): 1387-97.
- [11] Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007, 115 (6): 700-7.

-
- [12] Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013, 346: f880.
- [13] Dowse GK, Gareeboo H, Alberti KG, et al. Changes in population cholesterol concentrations and other cardiovascular risk factor levels after five years of the non-communicable disease intervention programme in Mauritius. Mauritius Non-communicable Disease Study Group. *BMJ* 1995, 311 (7015): 1255-9.
- [14] Ebrahim S, Casas JP. Statins for all by the age of 50 years? *Lancet* 2012, 380 (9841): 545-7.
- [15] Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009, 302 (1): 37-48.
- [16] Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010, 74 (12): 956-64.
- [17] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, 14 Suppl 2: S1-13.
- [18] Green JB, Ross JS, Jackevicius CA, et al. When Choosing Statin Therapies. The Case for Generics. *JAMA Intern Med* 2013, 173 (3): 229-32.
- [19] Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 2011, 342: d1672.
- [20] Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Korhonen MJ, et al. Long-term persistence with statin therapy: a nationwide register study in Finland. *Clin Ther* 2008, 30 Pt 2: 2228-40.
- [21] Huse DM, Russell MW, Miller JD, et al. Cost-effectiveness of statins. *Am J Cardiol* 1998, 82 (11): 1357-63.
- [22] Johannesson M. At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *Eur Heart J* 2001, 22 (11): 919-25.
- [23] Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: Mac Leod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.
- [24] Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006, 114 (25): 2788-97.

-
- [25] Kelley GA, Kelley KS. Effects of Diet, Aerobic Exercise, or Both on Non-HDL-C in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cholesterol* 2012, 2012: 840935.
- [26] Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006, 29 (7): 1478-85.
- [27] Lira FS, Carnevali LC, Jr., Zanchi NE, et al. Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism. *J Nutr Metab* 2012, 2012: 809576.
- [28] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006, 97 (8A): 89C-94C.
- [29] McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012, 43 (8): 2149-56.
- [30] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012, 380 (9841): 581-90.
- [31] Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52 (22): 1769-81.
- [32] Mitchell AP, Simpson RJ. Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Res Notes* 2012, 5: 373.
- [33] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011, 365 (22): 2078-87.
- [34] Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012, 367 (19): 1792-802.
- [35] Nordmann AJ, Briel M. Statins: pleiotropic, but less than previously thought. *Eur Heart J* 2012, 33 (13): 1551-2.
- [36] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, 294 (19): 2437-45.
- [37] Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

- (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012, 33 (13): 1635-701.
- [38] Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010, 138 (1): 25-31.
- [39] Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999, 82 (3): 325-32.
- [40] Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006, 144 (5): 326-36.
- [41] Pletscher M, Plessow R, Eichler K, Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2013, 143: w13732.
- [42] Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000, 132 (10): 769-79.
- [43] Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010, 170 (12): 1024-31.
- [44] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011, 32 (14): 1769-818.
- [45] Rosiani I, Pichelbauer E, Stuerlinger H. Einsatz von Statinen in der Primärprävention. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Report Nr. Schriftenreihe Health Technology Assessment Bd.33. Köln, 2006; URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta133_bericht_de.pdf. Letzter Aufruf: 5-6-2013.
- [46] Rutishauser J. Pleiotrope Statineffekte. *Schweiz Med Forum* 2008, 8 (10): 187-90.
- [47] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010, 375 (9716): 735-42.
- [48] Simprini LA, Villines TC, Rich M, Taylor AJ. The relationship between subclinical atherosclerosis, non-high-density lipoprotein cholesterol, exercise, and diet among male participants of the PACC Project. *J Clin Lipidol* 2012, 6 (2): 174-9.

- [49] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1: CD004816.
- [50] Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011, 183 (16): E1189-E1202.
- [51] Vasankari TJ, Kujala UM, Vasankari TM, Ahotupa M. Reduced oxidized LDL levels after a 10-month exercise program. *Med Sci Sports Exerc* 1998, 30 (10): 1496-501.
- [52] Ward S, Lloyd JM, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007, 11 (14): 1-iv.
- [53] Williams PT, Thompson PD. Walking versus running for hypertension, cholesterol, and diabetes mellitus risk reduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013, 33 (5): 1085-91.
- [54] Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013, 158 (7): 526-34

A2 Vue d'ensemble des études primaires incluses dans les méta-analyses

N°	Abréviation	Nom
1	ACAPS	Asymptomatic Carotid Artery Progression Study
2	AFCAPS/TexCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
3	ALERT	Assessment of Lescol in Renal Transplant
4	ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
5	ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm
6	ASPEN	Atorvastatin for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
7	BCAPS	Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study
8	CAIUS	Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study
9	CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
10a	CELL A	Cost Effectiveness of Lipid Lowering Study
10b	CELL B	Cost Effectiveness of Lipid Lowering Study
11	ESPLANADE	European Study for Preventing by Lipid-lowering Agents and ACE-inhibition Dialysis Endpoints
12	EXCEL	Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin
13	FAST	Fukuoka Atherosclerosis Trial
14	HPS	Heart Protection Study
15	HYRIM	Hypertension High Risk Management
16	JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Using Rosuvastatin
17	KAPS	Kuopio Atherosclerosis Prevention Study
18	KLIS	Kyushu Lipid Intervention Study
19	LEADe	Lipitor's Effect in Alzheimer's Dementia Study
20	LORD	Lipid lowering and Onset of Renal Disease Study
21	MEGA	Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese
22	METEOR	Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin
23	PHYLLIS	Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study
24	PMSG	Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients
25	PREVEND IT	Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial
26	PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
27	WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study

Pour les références de ces différentes études, voir les méta-analyses correspondantes.

A3 Génériques de statines disponibles en Suisse

Produit	Conditionnement minimum	Prix (CHF)
	Laboratoire	
ATORVA Pfizer comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Pfizer SA	
ATORVA Pfizer comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Pfizer SA	
ATORVA Pfizer comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Pfizer SA	
ATORVA Pfizer comprimés pelliculés 80 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Pfizer SA	
ATORVASTATINE [QAP ?] Streuli comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	
Atorvastatine	Streuli Pharma SA	
ATORVASTATINE [QAP ?] Streuli comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	
Atorvastatine	Streuli Pharma SA	
ATORVASTATINE [QAP ?] Streuli comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	
Atorvastatine	Streuli Pharma SA	
ATORVASTATINE Actavis comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	28,2
Atorvastatine	Actavis Switzerland SA	
ATORVASTATINE Actavis comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	28,2
Atorvastatine	Actavis Switzerland SA	
ATORVASTATINE Actavis comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	28,2

Atorvastatine	Actavis Switzerland SA	
ATORVASTATINE Actavis comprimés pelliculés 80 mg (ec 11/12)	30 comprimés	28,2
Atorvastatine	Actavis Switzerland SA	
ATORVASTATINE Axapharm comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	34,55
Atorvastatine	Axapharm SA	
ATORVASTATINE Axapharm comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	34,55
Atorvastatine	Axapharm SA	
ATORVASTATINE Axapharm comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	34,55
Atorvastatine	Axapharm SA	
ATORVASTATINE Axapharm comprimés pelliculés 80 mg	30 comprimés	34,55
Atorvastatine	Axapharm SA	
ATORVASTATINE Helvepharm comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Helvepharm SA	
ATORVASTATINE Helvepharm comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Helvepharm SA	
ATORVASTATINE Helvepharm comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Helvepharm SA	
ATORVASTATINE Helvepharm comprimés pelliculés 80 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Helvepharm SA	
ATORVASTATINE Pfizer comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Pfizer SA	
ATORVASTATINE Pfizer comprimés pelliculés	30 comprimés	34,6

20 mg		
Atorvastatine	Pfizer SA	
ATORVASTATINE Pfizer comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Pfizer SA	
ATORVASTATINE Pfizer comprimés pelliculés 80 mg	30 comprimés	34,6
Atorvastatine	Pfizer SA	
ATORVASTATINE Sandoz comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
ATORVASTATINE Sandoz comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
ATORVASTATINE Sandoz comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
ATORVASTATINE Sandoz comprimés pelliculés 80 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
ATORVASTATINE Spirig comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Spirig HealthCare SA	
ATORVASTATINE Spirig comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Spirig HealthCare SA	
ATORVASTATINE Spirig comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Spirig HealthCare SA	
ATORVASTATINE Spirig comprimés pelliculés 80 mg (hc 12/12)	Spirig HealthCare SA	
Atorvastatine		

ATORVASTATINE Spirig HC comprimés pelliculés 10 mg (nc)	Spirig HealthCare SA	
Atorvastatine		
ATORVASTATINE Spirig HC comprimés pelliculés 20 mg (nc)	Spirig HealthCare SA	
Atorvastatine		
ATORVASTATINE Spirig HC comprimés pelliculés 40 mg (nc)	Spirig HealthCare SA	
Atorvastatine		
ATORVASTATINE Spirig HC comprimés pelliculés 80 mg (ec 12/12)	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Spirig HealthCare SA	
ATORVASTAX [QAP ?] Drossapharm comprimés pelliculés 10 mg	30 comprimés	
Atorvastatine	Drossapharm SA	
ATORVASTAX [QAP ?] Drossapharm comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	
Atorvastatine	Drossapharm SA	
ATORVASTAX [QAP ?] Drossapharm comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	
Atorvastatine	Drossapharm SA	
ATORVASTAT Mepha Lactabs 10 mg (nc)	Mepha Pharma SA	
Atorvastatine		
ATORVASTAT Mepha Lactabs 20 mg (nc)	Mepha Pharma SA	
Atorvastatine		
ATORVASTAT Mepha Lactabs 40 mg (nc)	Mepha Pharma SA	
Atorvastatine		
ATORVASTAT Mepha Lactabs 80 mg (nc)	Mepha Pharma SA	
Atorvastatine		

ATORVASTATINE Mepha Lactabs 10 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Mepha Pharma SA	
ATORVASTATINE Mepha Lactabs 20 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Mepha Pharma SA	
ATORVASTATINE Mepha Lactabs 40 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Mepha Pharma SA	
ATORVASTATINE Mepha Lactabs 80 mg	30 comprimés	28,7
Atorvastatine	Mepha Pharma SA	
FLUVASTATINE Mepha gélules 20 mg	28 comprimés	14,45
Fluvastatine	Mepha Pharma SA	
FLUVASTATINE Mepha gélules 40 mg	28 comprimés	18,55
Fluvastatine	Mepha Pharma SA	
FLUVASTATINE Mepha retard Depotabs 80 mg	28 comprimés	29,2
Fluvastatine	Mepha Pharma SA	
FLUVASTATINE Sandoz gélules 40 mg	28 comprimés	18,5
Fluvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
FLUVASTATINE Sandoz mite gélules 20 mg	28 comprimés	14,45
Fluvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
FLUVASTATINE Sandoz Ret comprimés pelliculés 80 mg	28 comprimés	29,2
Fluvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
FLUVASTATINE Teva gélules 20 mg (hc 06/12)	Teva Pharma SA	
Fluvastatine		
FLUVASTATINE Teva gélules 40 mg (hc 06/12)	Teva Pharma SA	

Fluvastatine		
FLUVASTATINE Teva Ret comprimés pelliculés 80 mg (hc 06/12)	Teva Pharma SA	
Fluvastatine		
PRAVASTAX comprimés 10 mg	Drossapharm SA	
Pravastatine		
PRAVASTAX comprimés 20 mg	Drossapharm SA	
Pravastatine		
PRAVASTAX comprimés 40 mg	Drossapharm SA	
Pravastatine		
MEVALOTIN [QAP ?] forte comprimés 40 mg	30 comprimés	
Pravastatine	Daiichi Sankyo (Suisse) SA	
MEVALOTIN [QAP ?] comprimés 20 mg	30 comprimés	
Pravastatine	Daiichi Sankyo (Suisse) SA	
PRAVALOTIN Mepha comprimés 20 mg	30 comprimés	19,3
Pravastatine	Mepha Pharma SA	
PRAVALOTIN Mepha comprimés 40 mg	30 comprimés	29,05
Pravastatine	Mepha Pharma SA	
PRAVASTATINE Actavis comprimés 10 mg (nc)	Actavis Switzerland SA	
Pravastatine		
PRAVASTATINE Actavis comprimés 20 mg	30 comprimés	18,5
Pravastatine	Actavis Switzerland SA	
PRAVASTATINE Actavis comprimés 40 mg	30 comprimés	28,35

Pravastatine	Actavis Switzerland SA	
PRAVASTATINE Axapharm comprimés 10 mg (hc)	Axapharm SA	
Pravastatine		
PRAVASTATINE Axapharm comprimés 20 mg	30 comprimés	18,5
Pravastatine	Axapharm SA	
PRAVASTATINE Axapharm comprimés 40 mg	30 comprimés	28,35
Pravastatine	Axapharm SA	
PRAVASTATINE Cimex comprimés 10 mg	Acino Pharma SA	
Pravastatine		
PRAVASTATINE Cimex comprimés 20 mg	Acino Pharma SA	
Pravastatine		
PRAVASTATINE Cimex comprimés 40 mg	Acino Pharma SA	
Pravastatine		
PRAVASTATINE Helvepharm comprimés 20 mg	30 comprimés	18,45
Pravastatine	Helvepharm SA	
PRAVASTATINE Helvepharm comprimés 40 mg	30 comprimés	29,4
Pravastatine	Helvepharm SA	
PRAVASTATINE Sandoz comprimés 20 mg	30 comprimés	18
Pravastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
PRAVASTATINE Sandoz comprimés 40 mg	30 comprimés	29,05
Pravastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
PRAVASTATINE Spirig comprimés 10 mg (nc)	Spirig HealthCare SA	
Pravastatine		

PRAVASTATINE Spirig comprimés 20 mg (ec 12/12)	30 comprimés	18,8
Pravastatine	Spirig HealthCare SA	
PRAVASTATINE Spirig comprimés 40 mg (ec 09/12)	30 comprimés	28,65
Pravastatine	Spirig HealthCare SA	
PRAVASTATINE Streuli comprimés 20 mg	30 comprimés	19,3
Pravastatine	Streuli Pharma SA	
PRAVASTATINE Streuli comprimés 40 mg	30 comprimés	35,55
Pravastatine	Streuli Pharma SA	
PRAVATIN comprimés 10 mg (nc)	Spirig HealthCare SA	
Pravastatine		
PRAVATIN comprimés 20 mg (hc 12/12)	Spirig HealthCare SA	
Pravastatine		
PRAVATIN comprimés 40 mg (hc 09/12)	Spirig HealthCare SA	
Pravastatine		
PRAVASTATINE Mepha comprimés 10 mg (nc)	Mepha Pharma SA	
Pravastatine		
PRAVASTATINE Mepha comprimés 20 mg (nc)	Mepha Pharma SA	
Pravastatine		
PRAVASTATINE Mepha comprimés 40 mg (nc)	Mepha Pharma SA	
Pravastatine		
SIMVASTATINE Actavis comprimés pelliculés 20 mg	28 comprimés	37,35

Simvastatine	Actavis Switzerland SA	
SIMVASTATINE Actavis comprimés pelliculés 40 mg	28 comprimés	37,35
Simvastatine	Actavis Switzerland SA	
SIMVASTATINE Actavis comprimés pelliculés 80 mg	28 comprimés	37,35
Simvastatine	Actavis Switzerland SA	
SIMCORA comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	39,75
Simvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
SIMCORA comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	39,75
Simvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
SIMCORA comprimés pelliculés 60 mg (hc)	Sandoz Pharmaceuticals SA	
Simvastatine		
SIMCORA comprimés pelliculés 80 mg	30 comprimés	39,75
Simvastatine	Sandoz Pharmaceuticals SA	
SIMVASIN Spirig comprimés pelliculés 20 mg	28 comprimés	39,85
Simvastatine	Spirig HealthCare SA	
SIMVASINE Spirig comprimés pelliculés 40 mg	28 comprimés	39,85
Simvastatine	Spirig HealthCare SA	
SIMVASINE Spirig comprimés pelliculés 80 mg	28 comprimés	40
Simvastatine	Spirig HealthCare SA	
SIMVASINE Spirig HC comprimés pelliculés 20 mg (nc)	Spirig HealthCare SA	
Simvastatine		

SIMVASINE Spirig HC comprimés pelliculés 40 mg (nc)	Spirig HealthCare SA	
Simvastatine		
SIMVASINE Spirig HC comprimés pelliculés 80 mg (nc)	Spirig HealthCare SA	
Simvastatine		
SIMVASTATINE Helvepharm comprimés pelliculés 20 mg	30 comprimés	37,2
Simvastatine	Helvepharm SA	
SIMVASTATINE Helvepharm comprimés pelliculés 40 mg	30 comprimés	37,2
Simvastatine	Helvepharm SA	
SIMVASTATINE Helvepharm comprimés pelliculés 80 mg	30 comprimés	37,2
Simvastatine	Helvepharm SA	
SIMVASTINE Mepha Lactabs 10 mg	30 comprimés	20,3
Simvastatine	Mepha Pharma SA	
SIMVASTINE Mepha Lactabs 20 mg	30 comprimés	39,75
Simvastatine	Mepha Pharma SA	
SIMVASTINE Mepha Lactabs 40 mg	30 comprimés	39,75
Simvastatine	Mepha Pharma SA	
SIMVASTINE Mepha Lactabs 80 mg	30 comprimés	39,75
Simvastatine	Mepha Pharma SA	
SIMVASTATINE Streuli comprimés pelliculés 10 mg	Streuli Pharma SA	
Simvastatine		

SIMVASTATINE Streuli comprimés pelliculés 20 mg	28 comprimés	29,45
Simvastatine	Streuli Pharma SA	
SIMVASTATINE Streuli comprimés pelliculés 40 mg	28 comprimés	43,35
Simvastatine	Streuli Pharma SA	