

## Instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002

### *Dyslipidemia: how well were practice guidelines followed before initiating treatment with lipid-lowering agents in 2002 in France?*

Saba G<sup>1</sup>, Weill A<sup>2</sup>, Païta M<sup>3</sup>, Ricordeau Ph<sup>2</sup>, Bourrel R<sup>4</sup>, Nouailher-Lagarde M<sup>5</sup>, Dematons MN<sup>6</sup>, Crochet B<sup>7</sup>, Guilhot J<sup>8</sup>, Fender P<sup>9</sup>, Allemand H<sup>10</sup> et le groupe *Dyslipidémie*<sup>11</sup>

#### Résumé

**Objectif :** Mesurer la conformité des pratiques d'instauration du traitement hypolipémiant, au regard des recommandations établies en 2000 par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) : prise en charge diététique, détermination et respect des seuils de LDL-cholestérol pour l'instauration du traitement et prise en charge du tabagisme.

**Méthode :** Etude transversale descriptive, sur un échantillon national représentatif de 4 083 bénéficiaires ayant débuté un traitement hypolipémiant en mars 2002, constitué à partir des bases de remboursement des trois principaux régimes d'assurance maladie (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, Mutualité sociale agricole et Assurance maladie des professions indépendantes). Le recueil des données a été réalisé par les médecins conseils auprès des personnes traitées.

**Résultats :** La prévention primaire (absence de maladie coronaire) concernait 89,2 % des patients dont 21,9 % étaient âgés de 70 ans ou plus et 60,7 % avaient un score de risque cardiovasculaire inférieur ou égal à un. Un tiers (33,1 %) des patients n'avaient pas eu de détermination du LDL-cholestérol. Plus de la moitié (50,5 %) de ceux qui en avaient bénéficié avaient débuté un traitement malgré des taux de LDL-cholestérol inférieurs aux seuils déterminés par les experts de l'Afsaps. Toute population confondue, 53,4 % des patients n'avaient pas suivi un régime hypolipémiant conforme aux préconisations des experts de l'Afsaps. Parmi les 21,8 % de fumeurs, 31,2 % ont déclaré n'avoir pas eu d'incitation à l'arrêt du tabagisme et 84,5 % continuaient de fumer au jour de l'entretien avec le médecin-conseil.

**Conclusion :** L'analyse des pratiques d'instauration des médicaments hypolipémiants a montré un élargissement très important de l'utilisation de ces produits, bien au-delà des recommandations des agences. La population traitée présentait un niveau de risque cardiovasculaire faible, alors même que l'efficacité des hypolipémiants repose sur des études dans des populations à haut risque cardiovasculaire.

**Rev Med Ass Maladie 2003;34,4:221-231**

**Mots clés :** hyperlipémie, LDL-cholestérol, hypolipémiant, recommandation pratique médicale, France.

#### Summary

**Aims :** To measure how well the practice guidelines of the National Agency for Health Accreditation and Evaluation (Anaes) and the French Agency for the Safety of Health Products (Afsaps), promulgated in 2000 were followed before initiating treatment with lipid-lowering agents: weight-loss counseling, laboratory assessment and use of the accepted threshold value of LDL cholesterol and encouragement to stop smoking.

**Method :** We performed a retrospective, cross-sectional survey using a representative national sample of 4,083 beneficiaries who began receiving lipid-lowering agents in March 2002. The study sample was selected from the reimbursement databases of the three major healthcare funds in France (the general fund for salaried wage-earners [Caisse Nationale d'Assurance Maladie], the agricultural fund [Mutualité Sociale Agricole] and the fund covering self-employed individuals [Assurance Maladie des Professions Indépendantes]). Study data was gathered by the funds' salaried physician-advisors directly from the enrolled patients.

**Results :** 89.2% of the patients received a lipid-lowering treatment for primary prevention; 21.9% of these patients were 70 years old or more and 60.7% had a cardiovascular risk of one or less. 33.1% of the patients had no laboratory assessment of their LDL cholesterol. In more than half of the patients (50.5%) who had an LDL determination, lipid-lowering treatment was begun in spite of an LDL cholesterol level within normal limits, according to the Afsaps guidelines. 53.4% of the patients did not follow a low-cholesterol diet. Among the 21.8% of the study population who smoked, 31.2% declared that they were not counseled to stop smoking and 84.5% were still smoking when they were examined by the funds' physician-advisors.

**Conclusion :** This survey showed that lipid-lowering medications are utilized in excess of the recommended guidelines. The treated population generally has a low cardiovascular risk and, in half of the cases, a normal LDL cholesterol level, in spite of the fact that the efficacy of lipid-lowering drugs has only been demonstrated in studies involving patients presenting a high cardiovascular risk or elevated cholesterol levels.

**Rev Med Ass Maladie 2003;34,4:221-231**

**Key words :** hyperlipemia, lipoproteins, ldl cholesterol, antilipemic agents, practice guidelines, France.

<sup>1</sup> Médecin-conseil, Direction du service médical, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

<sup>2</sup> Médecin-conseil, chef de service, Direction du service médical (CNAMTS).

<sup>3</sup> Statisticien, Direction du service médical (CNAMTS).

<sup>4</sup> Médecin-conseil, chef de service, Direction régionale du service médical de Midi-Pyrénées (CNAMTS).

<sup>5</sup> Médecin-conseil, Caisse maladie régionale du Limousin (CANAM).

<sup>6</sup> Médecin-conseil, chef de service, Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM).

<sup>7</sup> Médecin-conseil national adjoint, Echelon national du contrôle médical, Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole.

<sup>8</sup> Médecin-conseil régional adjoint, Direction régionale du service médical de Rhône-Alpes (CNAMTS).

<sup>9</sup> Médecin-conseil national adjoint, Direction du service médical (CNAMTS).

<sup>10</sup> Médecin-conseil national, Direction du service médical (CNAMTS).

<sup>11</sup> La liste des participants est indiquée en fin d'article.

Adresse pour correspondance : Dr Gaetano Saba, Direction du service médical (CNAMTS), 66, avenue du Maine, F-75694 Paris cedex 14.

e-mail : gaetano.saba@cnamts.fr

Dr Alain Weill, Direction du service médical (CNAMTS), 66, avenue du Maine, F-75694 Paris cedex 14.

e-mail : alain.weill@cnamts.fr

## INTRODUCTION

En France, entre 1988 et 1999, la vente des hypolipémiants a augmenté de manière très importante avec un rythme moyen annuel de croissance proche de 20 % [1] pour atteindre en 2000 pour le seul régime général, avec les sections locales mutualistes<sup>1</sup>, un montant remboursé de 824 millions d'euros soit environ 5,6 % du montant total des médicaments remboursés [2]. Au cours du dernier trimestre de l'année 2000, 8,4 % de la population de ce régime<sup>2</sup> était traitée par cette classe de médicaments [3]. En extrapolant à l'ensemble de la population résidant en France, le nombre de personnes traitées peut être estimé à 5 millions.

En première analyse, ce constat pourrait s'expliquer par une meilleure prise en charge du risque cardiovasculaire, puisque l'hypercholestérolémie constitue l'un des quatre facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir, avec le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme. Les maladies cardiovasculaires représentent, en effet, la première cause de mortalité en France : 165 000 décès en 1999, soit 30,7 % de la mortalité totale [4].

Pourtant plusieurs études de l'Assurance maladie [5, 6] suggèrent que les pratiques professionnelles de prise en charge des dyslipidémies ne sont pas optimales, tant pour ce qui est du diagnostic biologique que de la décision thérapeutique ou de la prise en charge diététique.

L'étude présentée ici a été réalisée par les trois principaux régimes d'assurance maladie : la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la Mutualité sociale agricole (MSA) et l'Assurance maladie des professions indépendantes (AMPI) qui regroupaient, au 31 décembre 2000, 58,3 millions de personnes [7]. L'objectif était de mesurer la conformité des pratiques d'instauration du traitement hypolipémiant au regard des recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)

[8] et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [9] : régime alimentaire d'au moins trois mois avant l'instauration du traitement médicamenteux, détermination et respect des seuils de LDL-cholestérol et prise en charge du tabagisme.

## MÉTHODE

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive, réalisée sur l'ensemble du territoire français y compris les départements d'outre-mer.

Elle a consisté à sélectionner, à partir des bases de données de remboursement des trois principaux régimes d'assurance maladie, l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une première prescription d'hypolipémiant en mars 2002, pour obtenir par sondage un échantillon représentatif d'au moins 3 000 personnes. Les personnes sélectionnées ont ensuite été interrogées par les médecins-conseils en juin 2002. La méthode de cette enquête est développée de façon complète dans le rapport consacré à ce travail [10]. Les éléments nécessaires à la compréhension et à l'interprétation des résultats sont présentés dans ce chapitre.

### 1. Population de l'étude

La population source était l'ensemble des bénéficiaires des trois principaux régimes d'assurance maladie<sup>3</sup>, pour lesquels un hypolipémiant avait été remboursé pour la première fois au cours du mois de mars 2002 (période d'inclusion).

Les hypolipémiants pris en compte dans cette étude appartenaient aux classes thérapeutiques des statines, des fibrates ou de la colestyramine (tableau I).

Les bases de remboursement de l'Assurance maladie contiennent des informations permettant d'identifier les bénéficiaires des soins remboursés et les professionnels de santé. Ces bases contiennent l'identification sous forme de code des médicaments remboursés, délivrés en pharmacie de ville

Tableau I  
Médicaments hypolipémiants utilisés pour identifier les patients à l'instauration du traitement

Classe thérapeutique	Dénomination commune
Statines	atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine
Fibrates	bézfibrate, ciprofibrate, clofibrate, fénofibrate, gemfibrozil
Colestyramine	colestyramine

Source : Enquête nationale de l'Assurance maladie sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant en mars 2002.

<sup>1</sup> Le régime général avec les sections locales mutualistes inclut les étudiants et certaines catégories de fonctionnaires.

<sup>2</sup> Pour une population protégée d'environ 51,0 millions de bénéficiaires.

<sup>3</sup> A l'exclusion, pour le régime général des sections locales mutualistes, pour la MSA des caisses départementales de l'Eure, de la Seine-Maritime, de l'Isère, de la Loire, de la Savoie et de la Haute-Savoie et pour le régime AMPI de la Caisse d'assurance maladie des professions libérales de provinces. Ces exclusions représentaient 12,5 % des affiliés de ces trois régimes d'assurance maladie ; au total, la population source de l'étude représentait 84,0 % de la population résidant en France métropolitaine ou dans les départements d'outre-mer.

et prescrits par des médecins libéraux ou salariés (hôpital, centre de santé...). Au 31 décembre 2001, pour les médicaments délivrés en pharmacie, le taux de codage du médicament, dans les bases de remboursement, était à plus de 95,0 % [11].

La population d'étude était constituée d'un échantillon de 7 % des personnes ayant bénéficié d'un premier remboursement d'un hypolipémiant durant le mois de mars 2002. Ces patients devaient répondre aux conditions suivantes :

- absence d'un remboursement antérieur d'un médicament de ces classes thérapeutiques dans les 22 mois précédant<sup>4</sup> la période d'inclusion ; ce qui signifiait, pour le patient, une instauration du traitement,
- absence d'un traitement antérieur par benfluorex<sup>5</sup>, tiadenol<sup>6</sup> ou de probucol<sup>7</sup> dans les 22 mois précédant la période d'inclusion, ce qui évitait de conclure à l'instauration d'un traitement hypolipémiant pour des patients considérés, par leur médecin, comme étant déjà pris en charge pour une dyslipidémie,
- traitement par colestyramine à visée hypolipémiante en excluant l'indication « prurit des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes » ; il s'agissait de la seule indication reconnue dans l'autorisation de mise sur le marché ne concernant pas une dyslipidémie,
- patient non décédé à la date du recueil de l'information.

Les patients ayant débuté un hypolipémiant au cours d'une hospitalisation (par exemple à la suite d'un infarctus du myocarde) étaient inclus dans l'étude, dès lors qu'ils se faisaient délivrer leur médicament hypolipémiant en mars 2002, à la sortie de l'hospitalisation, par une pharmacie de ville.

Cette procédure d'inclusion impliquait d'analyser l'historique des remboursements et d'interroger les patients identifiés par les requêtes informatiques, pour vérifier que le traitement analysé était bien la première instauration pour une dyslipidémie. Certaines personnes avaient pu, par exemple, changer de numéro d'immatriculation (changement de statut de bénéficiaire à assuré) ou de caisse d'affiliation (déménagement, changement de régime d'assurance maladie) ce qui les faisait considérer à tort comme des personnes consommant pour la première fois un hypolipémiant sur leur nouvelle caisse d'affiliation.

Les requêtes informatiques sur les bases de données de remboursement ont sélectionné 6 753 patients. Parmi eux, 1 257 (18,6 %) n'ont pas donné

suite à la convocation du médecin-conseil et ont été considérés comme « non-répondants ». Parmi les 5 496 personnes pour lesquelles l'information était disponible, 1 413 (25,7 %) n'étaient pas éligibles, dont 1 344 pour avoir été identifiées à tort comme ayant bénéficié d'une première prescription d'hypolipémiant. Au total la population de l'échantillon était de 4 083 personnes.

## 2. Recueil des données

L'information nécessaire à la réalisation de cette étude a été recueillie par le médecin-conseil auprès du patient. Celui-ci était invité par courrier à se rendre au service médical de sa caisse d'assurance maladie, muni du compte-rendu des examens biologiques les plus récents. Les informations sur le tabagisme, les antécédents familiaux et le régime alimentaire étaient de nature déclarative. L'information a été recueillie par les médecins-conseils auprès des patients dans 98,4 % des cas (67,8 % au cours d'un examen et 30,6 % au cours d'un entretien téléphonique) et dans 1,6 % des cas auprès du prescripteur (patients ne pouvant pas répondre aux questions : aphasie, démence...).

## 3. Référentiels

Les pratiques d'instauration du traitement hypolipémiant ont été exclusivement comparées aux recommandations publiées en 2000 par l'Anaes [8] et l'Afssaps [9]. Ces recommandations étaient reconnues par la communauté scientifique à la date de l'étude et n'avaient pas été modifiées par les agences en septembre 2003. Les recommandations de l'Anaes concernaient les modalités de dépistage et de diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire et celles de l'Afssaps la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Selon ces recommandations la prévention primaire s'adresse aux personnes n'ayant pas de maladie coronaire.

L'Anaes préconisait, avant d'envisager un traitement hypolipémiant, de doser dans le sang le cholestérol total, le HDL-cholestérol et les triglycérides, pour déterminer le taux de LDL-cholestérol en utilisant la formule de Friedewald<sup>8</sup>.

L'Afssaps préconisait de décider l'instauration du traitement en fonction du taux de LDL-cholestérol et du score de risque cardiovasculaire (compris entre -1 et 6). Ce score correspond à l'addition du nombre de facteurs de risque auquel on soustrait un, si le facteur protecteur HDL-cholestérol est présent (HDL-cholestérol  $\geq$  0,60 g/l). A titre d'exemple : un

<sup>4</sup> Lorsque les requêtes informatiques ont été lancées en mai 2002, les bases de données de remboursement concernaient la période du 1<sup>er</sup> mai 2000 au 30 avril 2002.

<sup>5</sup> Mediator®.

<sup>6</sup> Fonlipol®.

<sup>7</sup> Lurselle®.

<sup>8</sup> LDL-cholestérol = cholestérol total - [HDL-cholestérol + TG / 5] » (Taux exprimés en grammes par litre). Le calcul n'est possible que si les triglycérides sont < 4 g/l.

homme de 55 ans, fumeur, diabétique et hypertendu avec un taux de HDL-cholestérol à 0,40 g/l, a un score de risque de 4. Les facteurs de risque et les seuils de LDL-cholestérol pour l'intervention thérapeutique sont détaillés dans les tableaux II et III.

En prévention primaire, pour les patients de plus de 70 ans les recommandations de l'Anaes et de l'Afssaps ne permettaient pas de conclure à l'utilité de l'instauration du traitement médicamenteux.

Enfin, en matière de diététique, l'Afssaps préconisait que le traitement médicamenteux ne soit instauré qu'après l'échec d'un régime hypolipémiant d'au moins trois mois. La mesure de la conformité à cette recommandation reposait sur les données recueillies par le médecin-conseil au cours de l'interrogatoire du patient, grâce à un questionnaire (tableau IV) élaboré à partir des recommandations de l'Afssaps.

Tableau II  
Facteurs de risque pris en compte pour le calcul du score<sup>a</sup> de risque cardiovasculaire.  
D'après les recommandations de l'Afssaps publiées en 2000 : Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age : homme <math>\geq 45</math> ans ou femme <math>\geq 55</math> ans ou ménopausée</li> <li>• Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin</li> <li>– Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin</li> </ul> </li> <li>• Tabagisme actuel</li> <li>• Hypertension artérielle permanente</li> <li>• Diabète sucré</li> <li>• HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l</li> </ul>
Facteur protecteur	HDL-cholestérol $\geq 0,60$ g/l

<sup>a</sup> Le score de risque cardiovasculaire correspond au nombre de facteurs de risque connus, auquel on soustrait un si le facteur protecteur est présent (HDL-cholestérol  $\geq 0,60$  g/l).

Tableau III  
Valeurs seuils du LDL-cholestérol pour l'intervention médicamenteuse en fonction du type de prévention.  
D'après les recommandations de l'Afssaps publiées en 2000 : Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

Type de prévention	LDL-cholestérol (g/l)
Prévention primaire	
Sujets sans autre facteur <sup>a</sup> de risque	> 2,20
Sujets ayant un autre facteur <sup>a</sup> de risque	> 1,90
Sujets ayant deux autres facteurs <sup>a</sup> de risque	> 1,60
Sujets ayant plus de deux autres facteurs <sup>a</sup> de risque	> 1,30
Prévention secondaire	
Sujets ayant une maladie coronaire	> 1,30

<sup>a</sup> Autres facteurs de risque que l'élévation du LDL-cholesterol.

Tableau IV  
Questionnaire alimentaire (adapté de Chevalier et al. [5])

Questions posées au patient	Régime bien suivi <sup>a</sup>
Quel repas est pour vous le plus important (en volume) ?	Petit déjeuner ou déjeuner
Combien de fois consommez-vous du poisson par semaine ?	$\geq 2$ / semaine
Utilisez-vous du beurre pour faire la cuisine ?	Non, j'utilise de la margarine ou des huiles végétales
Combien de fois consommez-vous de la charcuterie ou de la viande grasse (mouton, porc...) par semaine ?	$\leq 1$ / semaine
Combien d'œufs consommez-vous par semaine ?	$\leq 2$ / semaine
Combien de fois consommez-vous du fromage par jour ?	$\leq 1$ / jour

<sup>a</sup> Le régime était considéré qualitativement correct à partir de trois réponses exactes sur les six questions posées.

#### 4. Analyse des données

L'enregistrement par chaque organisme local de données anonymisées a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Le traitement de la base de données a été réalisé avec le logiciel SPSS® version 9.01. L'analyse statistique a été fondée sur des tests de comparaison de pourcentages (Chi-2) et de comparaison des moyennes (analyse de variance). Des intervalles de confiance, au risque de 5 %, ont été calculés pour certains indicateurs.

#### RÉSULTATS

Ces résultats concernent un échantillon national de 4083 patients, représentatif des patients des trois principaux régimes d'assurance maladie, ayant débuté un traitement médicamenteux hypolipémiant en mars 2002.

##### 1. Caractéristiques de la population

L'âge moyen des patients à l'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant était de 58,8 ans  $\pm$  0,4 ( $\sigma$  = 13,4 ans) (tableau V). La propor-

Tableau V  
Caractéristiques de la population à l'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant en mars 2002 (N = 4083).

	Patients concernés	%
<b>Classe d'âge<sup>a</sup></b>		
Moins de 50 ans	991	24,2
50-59 ans	1 126	27,6
60-69 ans	975	23,9
70-79 ans	767	18,8
80 ans et plus	224	5,5
<b>Sexe</b>		
Hommes	1 974	48,3
Femmes	2 109	51,7
<b>Facteurs de risque<sup>b</sup></b>		
Âge <sup>c</sup>	3 190	78,1
HTA	1 534	37,6
Tabagisme quotidien	892	21,8
Antécédents familiaux <sup>d</sup>	592	15,2
Diabète	488	12,0
<b>Prévention</b>		
Primaire	3 643	89,2
Secondaire	440	10,8
<b>Score de risque en prévention primaire<sup>e</sup></b>		
$\leq 0$	702	27,0
1	878	33,7
2	684	26,3
3	266	10,2
$\geq 4$	74	2,8
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)<sup>f</sup></b>		
Maigre : IMC < 18,5	49	1,2
Normal : 18,5 $\leq$ IMC < 25	1 477	36,9
Surpoids : 25 $\leq$ IMC < 30	1 634	40,8
Obésité : IMC $\geq$ 30	845	21,1
<b>LDL-cholestérol (g/l) en prévention primaire<sup>g</sup></b>		
LDL-cholestérol $\leq$ 1,30	160	6,5
1,30 < LDL-cholestérol $\leq$ 1,60	397	16,1
1,60 < LDL-cholestérol $\leq$ 1,90	1 005	40,8
1,90 < LDL-cholestérol $\leq$ 2,20	643	26,1
LDL-cholestérol > 2,20	259	10,5

<sup>a</sup> Âge moyen : 58,8 ans ( $\sigma$  = 13,4 ans).

<sup>b</sup> Un patient pouvait présenter plusieurs facteurs de risque.

<sup>c</sup> Homme  $\geq$  45 ans ou Femme  $\geq$  55 ans ou ménopausée.

<sup>d</sup> Les antécédents familiaux avaient pu être précisés par 3 896 patients.

<sup>e</sup> Le score de risque cardiovasculaire correspond au nombre de facteurs de risque connus, auquel on soustrait un si le facteur protecteur est présent (HDL-cholestérol  $\geq$  0,60 g/l). En prévention primaire le score de risque cardiovasculaire a pu être calculé pour 2 604 patients.

<sup>f</sup> L'indice de masse corporelle a pu être calculé pour 4 005 patients.

<sup>g</sup> En prévention primaire le LDL-cholestérol était connu pour 2 464 patients.

Source : Enquête nationale de l'Assurance maladie sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant en mars 2002.

tion de femmes était de  $51,7\% \pm 1,5$ , correspondant à un sex-ratio H/F de 0,94. La moyenne d'âge des femmes ( $60,4 \text{ ans} \pm 0,6$ ) était supérieure à celle des hommes ( $57,1 \text{ ans} \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire sur lesquels il est possible d'agir, l'hypertension artérielle ( $37,6\% \pm 1,5$ ) était le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé devant le tabagisme ( $21,8\% \pm 1,3$ ) et le diabète ( $12,0\% \pm 1,0$ ).

Les patients traités en prévention primaire (absence de maladie coronaire) représentaient  $89,2\% \pm 1,0$  de la population de l'étude. Parmi ces patients en prévention primaire,  $21,9\% \pm 1,3$  étaient âgés de 70 ans ou plus et  $4,4\% \pm 0,7$  de 80 ans ou plus. Le facteur de risque HDL-cholestérol inférieur à  $0,35 \text{ g/l}$  était retrouvé pour  $6,2\% \pm 0,9$  des patients. Le facteur protecteur HDL-cholestérol supérieur ou égal à  $0,60 \text{ g/l}$  était observé pour  $40,6\% \pm 1,9$  des patients. Enfin, toujours en prévention primaire,  $27,0\% \pm 1,7$  des patients avaient un score<sup>9</sup> de risque cardiovasculaire nul et  $60,7\% \pm 1,9$  un score de risque au maximum égal à un. Pour  $28,4\% \pm 1,5$  des personnes traitées en prévention primaire, le seul facteur de risque cardiovasculaire était l'âge (45 ans ou plus pour les hommes ou 55 ans ou plus pour les femmes).

## 2. Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux étaient principalement instaurés par des généralistes ( $88,0\% \pm 1,1$ ) et des cardiologues ( $7,4\% \pm 3,0$ ). Pour  $99,7\%$  des patients, le traitement était une monothérapie. La

classe des statines concernait  $68,3\% \pm 1,4$  des prescriptions, celle des fibrates  $31,3\% \pm 1,4$  et celle de la colestyramine  $0,4\% \pm 0,2$  (tableau VI). En prévention primaire  $66,2\% \pm 1,5$  des patients étaient traités par statine ( $88,0\% \pm 3,0$  en prévention secondaire;  $p < 0,001$ ).

## 3. Diagnostic biologique

Le pourcentage de patients ayant, conformément aux recommandations de l'Anaes, bénéficié d'une détermination de LDL-cholestérol était de  $66,9\% \pm 1,4$  (tableau VII). Pour  $2,4\% \pm 0,5$  des patients, un taux de triglycérides supérieur ou égal à  $4 \text{ g/l}$  ne permettait pas de calculer, par la formule de Friedewald, le LDL-cholestérol. Enfin, pour  $28,2\% \pm 1,4$  des patients le bilan lipidique était incomplet (limité aux dosages du cholestérol total et des triglycérides) et pour  $2,5\% \pm 0,5$  des patients aucun bilan lipidique n'était retrouvé.

Parmi les patients qui avaient bénéficié d'une détermination du LDL-cholestérol ( $n = 2\,731$ ), les seuils d'instauration du traitement médicamenteux, définis par les experts de l'Affsaps, étaient respectés dans  $49,5\% \pm 1,9$  des cas (tableau VIII). Au total, pour  $33,1\% \pm 1,4$  des patients de l'étude, le LDL-cholestérol avait été déterminé et les seuils définis par les experts respectés.

Dans la population traitée en prévention primaire et dont le score de risque cardiovasculaire était nul (soit  $27,0\%$  de la population traitée en prévention primaire,  $n = 702$ ), le LDL-cholestérol était déterminé, avant l'instauration du traitement médica-

Tableau VI  
Fréquence en dénomination commune des hypolipémiants utilisés en instauration du traitement médicamenteux  
(N<sup>a</sup> = 4 093)

Classe thérapeutique	Dénomination commune	Patients concernés		
		n	%	IC <sup>b</sup>
<b>Statines</b>	Pravastatine	1 164	28,4	$\pm 1,4$
	Atorvastatine	787	19,2	$\pm 1,2$
	Simvastatine	602	14,7	$\pm 1,1$
	Fluvastatine	244	6,0	$\pm 0,7$
<b>Fibrates</b>	Fénofibrate	1 079	26,4	$\pm 1,4$
	Bézafibrate	104	2,5	$\pm 0,5$
	Ciprofibrate	73	1,8	$\pm 0,4$
	Gemfibrozil	24	0,6	$\pm 0,2$
<b>Colestyramine</b>		16	0,4	$\pm 0,2$
			100,0	

<sup>a</sup> Nombre de prescriptions (4 073 patients en monothérapie et 10 patients en bithérapie).

<sup>b</sup> Intervalle de confiance au risque 5 %.

Source : Enquête nationale de l'Assurance maladie sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiants en mars 2002.

<sup>9</sup> Le score de risque n'a pu être calculé que chez les patients pour lesquels le HDL-cholestérol était connu (N = 2 604).

Tableau VII  
Taux de patients ayant bénéficié d'une détermination du LDL-cholestérol<sup>a</sup> avant le traitement médicamenteux en fonction, du sexe, de la classe d'âge et du type de prévention.

	n	%	IC <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
	4 083	66,9	± 1,4	
<b>Sexe</b>				
Hommes	1 974	66,7	± 2,1	NS
Femmes	2 109	67,0	± 2,0	
<b>Classe d'âge</b>				
Moins de 50 ans	991	62,7	± 3,0	< 0,001
50-59 ans	1 126	68,3	± 2,7	
60-69 ans	975	70,9	± 2,9	
70-79 ans	767	68,4	± 3,3	
80 ans et plus	224	55,8	± 6,5	
<b>Prévention</b>				
Primaire	3 643	67,6	± 1,5	< 0,001
Secondaire	440	60,7	± 4,6	

<sup>a</sup> Pour déterminer le LDL-cholestérol par la formule de Friedewald, il faut disposer d'une exploration d'une anomalie lipidique (EAL), comportant une détermination des concentrations du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol.

<sup>b</sup> Intervalle de confiance au risque 5 %.

<sup>c</sup> La différence est significative si la valeur du p est inférieure à 0,05 ; NS : différence non significative.

Source : Enquête nationale de l'Assurance maladie sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant en mars 2002.

Tableau VIII  
Taux de respect du seuil de LDL-cholestérol pour l'instauration du traitement médicamenteux en fonction du sexe, de la classe d'âge et du type de prévention.

	n <sup>a</sup>	%	IC <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
	2 731	49,5	± 1,9	
<b>Sexe</b>				
Hommes	1 316	53,9	± 2,7	< 0,001
Femmes	1 415	45,4	± 2,6	
<b>Classe d'âge</b>				
Moins de 50 ans	621	39,3	± 3,8	< 0,001
50-59 ans	768	51,7	± 3,5	
60-69 ans	692	52,3	± 3,7	
70-79 ans	525	52,4	± 4,3	
80 ans et plus	125	58,4	± 8,6	
<b>Prévention</b>				
Primaire	2 464	47,0	± 2,0	< 0,001
Secondaire	267	71,9	± 5,4	

<sup>a</sup> Effectifs des patients ayant eu une détermination du LDL-cholestérol.

<sup>b</sup> Intervalle de confiance au risque 5 %.

<sup>c</sup> La différence est significative si la valeur du p est inférieure à 0,05.

Source : Enquête nationale de l'Assurance maladie sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant en mars 2002.

menteux hypolipémiant, pour 93,3 % ± 1,8 des patients. Pour ces 655 patients qui avaient eu une détermination du LDL-cholestérol, le seuil d'instauration du traitement médicamenteux défini par l'Afssaps (LDL-cholestérol > 2,20 g/l), était respecté dans 11,3 % ± 2,4 des cas.

#### 4. Régime hypolipémiant

Dans la population de notre étude, 27,4 % ± 1,4 des patients avaient bénéficié de la prescription d'un

régime hypolipémiant avec remise, par leur médecin, d'au moins un document écrit. Que les patients aient ou non reçu un document écrit au moment du recueil de l'information, 71,1 % ± 1,4 suivaient un régime qualitativement correct conforme aux préconisations des experts (tableau IV).

Pour 27,5 % ± 1,4 des patients, le traitement médicamenteux avait été débuté en même temps que le régime hypolipémiant, avant de pouvoir mesurer l'impact des mesures diététiques.

Pour  $46,6 \% \pm 1,6$  de la population de l'étude ( $n = 3\,979$ )<sup>10</sup>, le régime hypolipémiant avant l'instauration du traitement médicamenteux avait été d'une durée d'au moins trois mois et conforme aux préconisations des experts. Ce pourcentage variait en fonction de la classe d'âge, il était moindre pour les patients de moins de 60 ans ( $42,2 \% \pm 2,1$  ;  $51,4 \% \pm 2,2$  pour les patients âgés de 60 ans ou plus ;  $p < 0,001$ ). Il variait également en fonction du sexe ( $51,2 \% \pm 2,2$  de régime alimentaire déclaré conforme pour les femmes et  $41,7 \% \pm 2,2$  pour les hommes ;  $p < 0,001$ ). Le suivi du régime hypolipémiant n'était pas lié au type de prévention.

### 5. Incitation à l'arrêt du tabac

Parmi les 892 patients qui fumaient quotidiennement à la date du diagnostic de dyslipidémie,  $68,8 \% \pm 3,0$  ont déclaré avoir eu une incitation à l'arrêt de leur tabagisme de la part du prescripteur. La proportion des hommes incités au sevrage ( $71,9 \% \pm 3,7$ ) était plus importante que celle des femmes ( $63,3 \% \pm 5,3$  ;  $p < 0,01$ ). Il en était de même pour les patients en prévention secondaire ( $91,4 \% \pm 5,4$  ;  $65,8 \% \pm 3,3$  en prévention primaire ;  $p < 0,001$ ).

Au jour de l'interrogatoire par le médecin-conseil,  $15,5 \% \pm 2,4$  des fumeurs ont déclaré avoir arrêté leur tabagisme. Cette proportion était plus importante en prévention secondaire ( $46,7 \% \pm 9,5$ ) qu'en prévention primaire ( $11,3 \% \pm 2,2$  ;  $p < 0,001$ ).

Lorsque les patients déclaraient ne pas avoir eu d'incitation à l'arrêt du tabac ( $n = 278$ ),  $7,6 \% \pm 3,1$  d'entre eux avaient arrêté leur tabagisme. Par contre, lorsqu'ils déclaraient avoir eu une incitation à l'arrêt du tabac ( $n = 614$ ),  $19,1 \% \pm 3,1$  d'entre eux avaient arrêté de fumer.

## DISCUSSION

Cette enquête sur les conditions d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France est la première avec une représentativité nationale<sup>11</sup>. Elle porte sur un effectif de plus de 4 000 personnes et repose sur l'interrogatoire des patients et la prise en compte des résultats des examens biologiques. Elle a été réalisée par les trois principaux régimes d'Assurance maladie, à partir d'une population source représentant  $84,0 \%$  de la population française. Les patients inclus avaient débuté leur traitement médicamenteux en mars 2002, avant la publication de l'étude Heart Protection

Study (HPS) [12] qui a remis en cause les seuils biologiques d'instauration de la simvastatine pour les personnes à haut risque cardiovasculaire.

Les principaux enseignements de notre étude sont les suivants :

- la population ayant débuté un traitement hypolipémiant, en mars 2002, était dans  $89,2 \%$  des cas traitée en prévention primaire (absence de maladie coronaire) et se caractérisait par un faible niveau de risque cardiovasculaire. Six patients sur dix traités en prévention primaire avaient un score de risque cardiovasculaire au maximum égal à un, sur une échelle allant de moins un à six ;
- un tiers des patients n'avaient pas eu de détermination du LDL-cholestérol avant l'instauration du traitement médicamenteux, un tiers avaient débuté un traitement malgré un taux de LDL-cholestérol inférieur aux seuils définis par les experts de l'Afssaps et pour un tiers seulement les recommandations concernant la détermination et le seuil du LDL-cholestérol étaient respectées ;
- plus d'un patient sur deux n'avait pas suivi le régime hypolipémiant d'une durée de trois mois avant l'instauration du traitement médicamenteux, alors que les experts de l'Afssaps le recommandent. Un patient sur cinq était fumeur à la date du diagnostic de dyslipidémie. Un tiers des fumeurs déclaraient ne pas avoir eu, de la part du prescripteur, d'incitation à l'arrêt du tabagisme et près de  $85 \%$  continuaient de fumer au jour de l'entretien avec le médecin-conseil.

### 1. Limites de l'étude

Les études réalisées à partir des bases de remboursement de l'Assurance maladie peuvent donner lieu à des biais liés au mode d'inclusion (erreurs de facturation ou de remboursement, ordonnances non présentées à la caisse, codage non exhaustif du médicament). Les biais liés aux erreurs de facturation ont été réduits au minimum ; l'interrogatoire des patients a permis d'éviter les erreurs liées au système d'information. Avec un taux de codage de la pharmacie, supérieur à  $95 \%$ , il est licite d'assimiler la population sélectionnée à la population ayant bénéficié d'une instauration de traitement en mars 2002. De plus, les médicaments remboursés et non codés correspondent essentiellement à des délivrances hospitalières (antirétroviraux...) et exceptionnellement aux médicaments délivrés en pharmacie de ville. Les requêtes informatiques ayant été lancées au mois de mai 2002, pour une analyse portant sur des délivrances de médicaments ayant eu lieu deux mois plus tôt, une part significative des

<sup>10</sup> Pour 104 patients, la durée du régime n'avait pas pu être précisée.

<sup>11</sup> L'enquête réalisée en novembre 1990 par la Cnamts, ne portait que sur la simvastatine (Enquête Zocor® Lodales® sur le respect des indications de l'autorisation de mise sur le marché).

ordonnances aurait pu échapper à l'analyse. Or, en 2002, la quasi-totalité des facturations d'ordonnances étaient télétransmises aux caisses d'assurance maladie par le pharmacien pour être remboursées et les informations correspondantes étaient immédiatement enregistrées. Ainsi le nombre de patients théoriquement éligibles mais non sélectionnés par nos requêtes se réduisait aux clients des quelques pharmacies ne pratiquant pas la télétransmission et n'ayant pas demandé, à leur caisse, le remboursement de leur ordonnance dans les deux mois.

Un biais d'inclusion possible de l'étude résulte des 18,6 % de non-répondants. En terme de caractéristiques d'âge et de sexe, les non-répondants étaient significativement plus jeunes (55,5 ans  $\pm$  0,8) que les répondants (58,8 ans  $\pm$  0,4 ;  $p < 0,001$ ), mais sans différence statistique sur le sexe (sex-ratio H/F : 0,94 pour la population de l'étude ; 0,98 pour les non-répondants).

Enfin, un choix méthodologique peut être discuté : considérer en instauration de traitement les patients qui n'avaient pas eu de remboursement d'un tel médicament dans les 22 mois précédents. En effet, le bilan biologique peut avoir été fait plusieurs années auparavant avec un traitement interrompu soit du fait du patient (non-observance) soit à l'initiative du médecin (fenêtre thérapeutique). Si ce phénomène représentait un certain poids, il ne ferait que majorer le non-respect des recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies.

Les biais de recueil d'information sont liés au caractère déclaratif de certaines données : sous-estimation volontaire du tabagisme par le patient, surestimation du suivi du régime, oubli par le patient d'antécédents, notamment familiaux. Ces biais ont été limités pour la biologie, par le fait que les médecins-conseils chargés du recueil de l'information disposaient des remboursements de tous les actes biologiques réalisés en ville. De plus, ils avaient demandé aux patients tous leurs comptes-rendus y compris hospitaliers.

## 2. Conditions d'instauration du traitement médicamenteux

Le traitement hypocholestérolémiant doit être instauré sur des critères objectifs, car il doit être pris pendant de nombreuses années et n'est pas dénué d'effets secondaires, notamment sur le plan mus-

culaire pour les statines [13]. Le décès dans le monde de 52 patients par rhabdomyolyse, dont 31 aux Etats-Unis, a abouti à l'arrêt de commercialisation, en août 2001, de la cérvastatine [14]. Dans notre étude, un tiers des patients n'avaient pas eu de détermination du LDL-cholestérol et un tiers avaient débuté un traitement malgré un taux de LDL-cholestérol inférieur aux seuils définis par l'Afssaps. Ce constat est complété par le fait qu'en prévention primaire, plus d'un patient sur cinq était âgé de 70 ans ou plus, alors que les recommandations des experts de l'Anaes [8] et de l'Afssaps [9] ne permettent pas aujourd'hui de conclure à l'utilité de l'instauration d'un tel traitement.

Trois études publiées en 2002 et 2003 vont dans le sens, pour les patients à haut risque cardiovasculaire, d'un élargissement des indications<sup>12</sup> validées par les experts de l'Anaes et de l'Afssaps en 2000. L'étude PROSPER [15] montre la possibilité d'un bénéfice en terme de morbi-mortalité chez les patients de plus de 70 ans traités par la pravastatine. Outre qu'elle a été réalisée dans les pays nordiques où la fréquence des maladies cardiovasculaires est plus élevée qu'en France [16], le bénéfice observé ne porte que sur les patients particulièrement à risque : les sujets en prévention secondaire et les hommes avec au moins un facteur de risque (tabagisme, hypertension artérielle ou diabète). L'étude HPS [12] a mis en évidence un bénéfice en terme de morbi-mortalité chez des patients de 40 à 80 ans traités par la simvastatine, quel que soit le niveau du LDL-cholestérol. Là encore le bénéfice observé ne l'a été que dans une population particulière : 65 % de ces patients étaient connus pour avoir une coronaropathie (10,8 % dans notre étude), 13 % pour avoir une artériopathie des membres inférieurs sans coronaropathie et 19 % pour être diabétiques sans avoir de coronaropathie. L'essai ASCOT-LLA [17] montre une réduction significative de l'incidence des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux pour des patients traités par atorvastatine, âgés de 40 à 79 ans, hypertendus et présentant au moins trois facteurs de risque cardiovasculaire. Ces patients à très haut risque cardiovasculaire présentent donc un profil très différent de celui de la population de notre étude.

Une quatrième étude, ALLHAT-LLT [18] publiée en 2002 n'a pas montré d'effet préventif de la pravastatine sur la mortalité totale des patients hypertendus de plus de 55 ans. Les raisons de ce résultat décevant restent discutées [19] : méthode moins

<sup>12</sup> En France, la simvastatine a obtenu, le 3 janvier 2003, deux extensions des indications thérapeutiques :

- prévention des complications cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie périphérique avec ou sans hyperlipidémie associée,
- prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque cardiovasculaire avec au moins un des facteurs de risque suivants (hypertension, âge supérieur ou égal à 65 ans, créatinine élevée, tabagisme présent ou passé), avec ou sans hyperlipidémie associée.

rigoureuse que celle d'un essai randomisé comparé à un placebo mais se rapprochant peut être mieux des conditions habituelles d'utilisation des traitements.

Le constat de tels écarts avec les recommandations en matière d'instauration du traitement hypolipémiant n'est pas propre à la France. Une étude réalisée en 1996 à Boston [20], comparant les pratiques d'instauration du traitement hypolipémiant par une statine au regard des recommandations du National Cholesterol Education Program, dans un hôpital spécialisé de référence, retrouvait des résultats similaires à notre étude : 69 % des patients traités en prévention primaire étaient considérés comme traités par excès, 26,5 % n'avait pas eu de détermination de LDL-cholestérol l'année antérieure et 42,5 % avaient des valeurs inférieures aux valeurs d'instauration.

### 3. Prise en charge non médicamenteuse des patients

La diététique reste le parent pauvre de la prise en charge des dyslipidémies, avec seulement 27,4 % des patients ayant bénéficié d'une prescription d'un régime hypolipémiant avec remise d'un document écrit. Plus d'un patient sur deux n'avait pas suivi le régime hypocholestérolémiant dans les trois mois précédant l'instauration du traitement médicamenteux, préconisé par les experts de l'Afssaps. Ce régime permet à lui seul de faire baisser de 15 % le taux LDL-cholestérol [9]. Une étude américaine [21] montre même qu'un régime alimentaire pauvre en graisse et riche en stérols d'origine végétale, en protéines de soja, en amandes et en fibres, permet de réduire le taux de LDL-cholestérol de 30 %, soit un résultat aussi efficace que le traitement par statine.

Le questionnaire alimentaire utilisé dans notre étude peut être discuté. Son élaboration a reposé sur les recommandations diététiques des experts de l'Afssaps. Son interprétation était très favorable aux réponses positives puisqu'il suffisait de 50 % de réponses correctes, au questionnaire alimentaire, pour considérer le régime qualitativement correct. La sous-estimation de la fréquence d'un régime correctement suivi est peu probable.

Plus d'un patient sur cinq était un fumeur quotidien au moment du diagnostic de dyslipidémie. Parmi ces derniers, 31,2 % ont déclaré ne pas avoir reçu d'incitation à l'arrêt du tabagisme, de la part du prescripteur. Il est démontré que le simple conseil minimal est efficace dans le sevrage taba-

gique dans 2 à 5 % des cas [22, 23]. Sur cette population particulière, nous avons constaté 19,1 % d'arrêt du tabagisme au décours de l'incitation à l'arrêt du tabac pour 7,6 % en l'absence d'incitation. Or, l'arrêt du tabac est plus efficace que la normalisation du LDL-cholestérol [24] et il évite, en prévention secondaire, 50 % de récurrence d'un événement coronarien dès la première année [25].

Cet état des lieux, en France, sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant, révèle que les patients nouvellement traités par hypolipémiants présentaient, en 2002, un niveau de risque cardiovasculaire faible. L'indication en prévention primaire des hypolipémiants paraît s'être banalisée bien au-delà des recommandations des agences. Deux choix de société s'affrontent pour la prise en charge des patients à faible risque cardiovasculaire. Si le glissement vers une prise en charge médicamenteuse rencontre volontiers l'adhésion des patients, elle aura des conséquences économiques difficilement supportables pour la collectivité<sup>13</sup> qui devra arbitrer entre bénéfice individuel pour des patients à faible risque et coût collectif. De plus, cette stratégie présente des risques liés à la prise d'un médicament non dénué d'effets secondaires par une population toujours plus large et polymédicamentée [26]. Une seconde conception privilégie le recours à une diététique plus rationnelle tout en maintenant un certain niveau d'activité physique pour lutter efficacement contre l'obésité, la sédentarité, le diabète et l'hypercholestérolémie [27]. Les mesures hygiéno-diététiques et la lutte contre le tabagisme peuvent apporter des résultats du même ordre, voire supérieurs aux traitements médicamenteux, mais pourra-t-on y consacrer les mêmes moyens et la même énergie que pour la lutte contre le cholestérol<sup>14</sup> [28] ?

#### Groupe Dyslipidémie

*Dominique Bacquet, Laurent Bera, Georges Borges Da Silva, Julien Carricaburu, Catherine Chatellier, Christine Chevalier, Francis Chimaud, Jacques Lallouette, Valérie Mauillon, Christiane Mouret-Verdini, Catherine Patriarca, Sophie Pépin, Claude Peter, Pascal-Paul Pfister, Martine Pigeon, Sabine Rey, Bruno Tilly.*

#### Remerciements

*Nous tenons à remercier le Professeur Jean Ferrières, Inserm U558 et unité de prévention de l'athérosclérose, CHU Rangueil, Toulouse, pour la lecture critique de ce travail, et l'ensemble des praticiens-conseils et agents administratifs des trois régimes d'assurance maladie ayant participé au recueil des données.*

<sup>13</sup> Le coût de la simvastatine à 40 mg, médicament testé dans l'étude HPS, était en septembre 2003 de 645 € par patient et par an.

<sup>14</sup> Le groupe pharmaceutique anglo-suédois AstraZeneca a investi un budget marketing de 1 milliard de dollars pour le lancement aux Etats-Unis d'une nouvelle statine [29].

## RÉFÉRENCES

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). *Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux, en France 1988-1999*. Paris : AFSSAPS ; 2001.
2. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). *MEDICAM. Les médicaments remboursés par le régime général d'Assurance maladie au cours des années 1999 et 2000*. Paris : CNAMTS ; 2001.
3. Weill A, Paita M, Saba G et al. *La population traitée par hypolipémiants : les données de remboursement du régime général de l'assurance maladie*. Communication orale. Colloque ADELFA AMIP de pharmacopidémologie, Paris, octobre 2002. ([http://adelf.isped.u-bordeaux2.fr/INFOS/COMPTE-RENDUS/COLLOQUE-PHARM-EPID/Coll\\_Pharm\\_epidemiol.pdf](http://adelf.isped.u-bordeaux2.fr/INFOS/COMPTE-RENDUS/COLLOQUE-PHARM-EPID/Coll_Pharm_epidemiol.pdf))
4. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques (DREES). *Données sur la situation sanitaire et sociale en France 2002, annexe A au projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2003*. Paris : DREES ; 2002.
5. Chevalier C, Giral P, Chiraud F et al. *L'application des recommandations médicales lors de la prescription de statines*. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002;50:463-73.
6. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). *Hypercholestérolémie : Améliorer les pratiques et changer les comportements*. In : *Faits marquants – Des soins de qualité pour tous*. Paris : CNAMTS ; 2002. p.33-44.
7. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). *La population protégée par les régimes de sécurité sociale. Répartition géographique par département et par circonscription de caisse primaire au 31 décembre 2000*. *Dossiers Etudes Statistiques n° 53*. Paris : CNAMTS ; 2002.
8. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). *Les modalités de dépistage et de diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire*. Paris : ANAES ; 2000.
9. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). *La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*. Paris : AFSSAPS ; 2000.
10. Saba G, Weill A, Paita M et al. *Evaluation des pratiques – Enquête nationale inter-régimes : Pratiques d'instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002*. Paris : CNAMTS ; décembre 2003. (<http://www.ameli.fr>)
11. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). *MEDICAM. Les médicaments remboursés par le régime Général d'Assurance maladie au cours des années 2001 et 2002*. Paris : CNAMTS ; 2003.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. *MCR/HBF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2002;360:7-22.
13. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). *Information des prescripteurs sur le risque musculaire des statines*. Conférence de presse du 4 juin 2002. (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/statine/point.htm>)
14. *Cérvastatine et rhabdomyolyse : 31 décès aux Etats-Unis dont 12 en association avec le gemfibrozil*. *Communiqué de presse : Agence Presse Médicale (APM) – Reuters*. Réf. EHEH8007 08/08/2001 18: 49 VIP CARDIO.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2002;360:1623-30.
16. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. *The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe*. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.
17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet* 2003;361:1149-58.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)*. *JAMA* 2002;288:2998-3007.
19. *Prescrire Rédaction*. *Statines : du nouveau en prévention secondaire et chez les diabétiques*. *Pravastatine et simvastatine restent les mieux évaluées*. *Rev Prescr* 2003; 23: 287-93.
20. Abookire SA, Karson AS, Fiskio J, Bastes DV. *Use and monitoring of "statin" lipid-lowering drugs compared with guidelines*. *Arch Intern Med* 2001;161:53-8.
21. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A et al. *Effect of a Dietary Portfolio of Cholesterol-Lowering Foods vs. Lovastatin on Serum Lipids and C-Reactive Protein*. *JAMA* 2003;290:502-10.
22. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES). *Arrêt du tabac. Conférence de consensus*. Paris : ANAES ; 1998.
23. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). *Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non-médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac*. Paris : AFSSAPS ; 2003.
24. Tilly B, Salanave B, Chatellier G, Guilhot J, Fender P, Allemand H. *Hypertension artérielle sévère : risque cardio-vasculaire et non-contrôle tensionnel*. *Rev Med Ass Maladie* 2003;34:157-65.
25. Abdennbi K, Borgne A. *Arrêter le tabac après un accident coronarique diminue le risque de récurrence de 50 %*. *Rev Prat Med Gen* 2003;17:238-42.
26. Wald NJ, Law MR. *A strategy to reduce cardiovascular disease by more 80 %*. *BMJ*;2003;326:1419-23.
27. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité : Secrétariat d'Etat à la Santé et aux Handicapés. *Programme national nutrition-santé PNNS 2001-2005*. ([http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_010131.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_010131.htm))
28. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité : Ministère délégué à la Santé. *Programme national de réduction des risques cardiovasculaires 2002-2005*. (<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/cardio.pdf>)
29. *The statin wars: why AstraZeneca must retreat*. [éditorial]. *Lancet* 2003;362:1341.