

Il appartiendra alors au médecin-conseil, qui a désormais un devoir d'information envers l'assuré, de préciser les motivations présidant à l'organisation de la visite.

À cette fin, il n'agit pas seul et intervient en liaison avec le médecin traitant. Il saisit à son initiative le médecin du travail, en informant au préalable le médecin traitant ou à la demande de ce dernier.

Ce dispositif instaure donc une véritable responsabilisation des acteurs de santé afin de prévenir la perte d'emploi pour des raisons de santé. Mais les clefs de sa mise en place dépendront d'abord de l'orientation que le médecin-conseil souhaite lui donner.

S'il n'y a pas de dérogation au secret possible, le médecin du travail, en tant que spécialiste du poste de travail, aura la possibilité de communiquer au médecin-conseil, en accord avec le salarié, les élé-

ments objectifs concernant les conditions de travail de ce dernier.

Conclusion

Ces articles s'inscrivent dans un dispositif de protection sociale et leur objectif était probablement économique dans l'esprit du législateur.

Si on veut obtenir l'implication des médecins du travail, il est essentiel de ne pas mettre, entre autres pour des raisons éthiques, le médecin du travail en position de « contrôleur » de l'arrêt de travail, mais d'inscrire la démarche dans l'esprit de la « pré-reprise ». Ainsi interprétés, les articles peuvent servir de déclencheur pour optimiser une procédure qui vise à la « réinsertion » des salariés dans le monde du travail.

L'objectif est d'abord humain, mais indirectement l'objectif économique peut aussi être atteint. ■

Prescription des statines : le bon usage en prévention primaire

Catherine Bismuth

Médecin-conseil
national adjoint
Cnamts

Pierrette

Galli-Douani

Médecin-conseil
chargé de mission
nationale Cnamts

Jean-Paul Prieur

Médecin-conseil
régional adjoint
Cnamts

Jean-Marc Aubert

Directeur délégué
à la gestion et à
l'organisation des
soins Cnamts

Hubert Allemand

Médecin-conseil
national Cnamts

L'amélioration de l'utilisation des statines (médicaments anti-cholestérol) constitue l'un des thèmes essentiels des engagements de maîtrise médicalisée des dépenses de santé conclus entre l'assurance maladie et les médecins libéraux dans le cadre de la convention médicale signée le 12 janvier 2005.

Les statines représentent la première classe thérapeutique remboursée par l'assurance maladie (plus de 1,1 milliard d'euros en 2004 — tous régimes).

Pour 2005, l'objectif sur ces médicaments anti-cholestérol a été fixé à une diminution de 1,5 % des dépenses de statines, soit une économie potentielle de 161 millions d'euros.

Le constat sur l'utilisation des statines en France

Depuis quinze ans, les statines sont de plus en plus prescrites (+ 16 % d'évolution en 2004). En France, plus de 5 millions de personnes ont recours à ces médicaments. Plus de 46 millions de boîtes de statines ont été remboursées par l'assurance maladie en 2004.

Les études disponibles ont mis en relief une proportion importante de traitements anti-cholestérol non conformes aux recommandations médicales. L'étude de l'assurance maladie publiée en 2003¹ (tableau 1) sur un échantillon représentatif de patients nouvellement traités en 2002 montrait que :

- 61 % d'entre eux avaient un risque cardio-vasculaire très faible (aucun ou un seul facteur de risque),

- 53 % des patients n'avaient pas suivi le régime alimentaire indispensable avant l'instauration du traitement médicamenteux,

- dans deux tiers des cas, l'instauration des médicaments hypolipémiants ne tenait pas compte des seuils de LDL-cholestérol définis par les experts.

La comparaison européenne

Les études comparatives avec les pays européens confirment la spécificité française en matière de consommation de ces médicaments. Comme pour les antibiotiques et les anxiolytiques, on observe une sur-utilisation des statines en France. La consommation moyenne des statines est de 50 % supérieure à celle de l'Allemagne² sans que cet écart puisse s'expliquer par des différences d'état de santé de la population (la prévalence des facteurs de risques cardio-vasculaires est analogue dans les deux pays).

Si l'on totalise les médicaments prescrits, quel que soit leur dosage, le Français a consommé en moyenne 450 mg de statines en 2003, le Britannique 350 mg et l'Allemand 300 mg.

Il convient de rappeler que les recommandations médicales en matière d'instauration de traitements de statines sont sensiblement les mêmes dans les trois pays.

Les recommandations scientifiques sur les statines

Les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)³, mises à

1. Saba G, Weill A, Païta M. *et al.* Instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. *Rev Med Ass Maladie* 2003; 34, 4 : 221-31.

2. Calcul Cnamts d'après IMS Health.

3. L'intégralité des recommandations est disponible sur le site www.afssaps.sante.fr (rubrique RBP).

jour en mars 2005, comportent des messages, dont deux parmi les principaux concernent les instaurations de traitement :

« La prescription d'hypolipémiants n'est pas justifiée chez de nombreux patients ayant un risque cardio-vasculaire faible. Le traitement diététique est la base de la prise en charge de ces patients.

« Le traitement hypolipémiant débute habituellement par les posologies les plus faibles. En l'absence d'évaluation suffisante, l'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas. Elle ne doit pas se faire au détriment d'une bonne tolérance et d'une bonne observance du traitement. »

Ces nouvelles recommandations ont introduit la notion d'un taux de LDL-cholestérol cible à atteindre, une fois le traitement initié. Cette cible est variable selon les facteurs de risque cardio-vasculaire propres au patient.

À partir de ces recommandations, l'assurance maladie a initié des actions pour inciter les médecins à prescrire, à l'instauration du traitement, en prévention primaire avec moins de trois facteurs de risque cardio-vasculaire, la posologie minimale de 10 mg par jour de simvastatine, pravastatine, atorvastatine, ou de 20 mg par jour de fluvastatine.

Un document de synthèse a ainsi été diffusé à l'ensemble des 120 000 médecins, généralistes et spécialistes, libéraux, en complément de 30 000 échanges confraternels réalisés par les médecins-conseils jusqu'en septembre 2005. Par ailleurs, les engagements de maîtrise médicalisée seront présentés aux commissions médicales des établissements de santé comme relais vers les professionnels de santé hospitaliers.

Remarques à partir des études scientifiques

Au plan de l'efficacité

● Aucune étude randomisée contrôlée comparant simultanément les statines à des posologies comparables n'a été réalisée. Il n'existe donc aucune preuve scientifique qu'une statine soit supérieure à une autre.

● Les statines possèdent des caractéristiques très différentes (tableau 2).

● Les études montrent qu'une dose initiale à posologie minimale apporte environ les deux tiers des bénéfices que l'on peut obtenir à dose maximale recommandée. Ainsi, avec la dose initiale, selon les statines, on obtient 56 à 80 % de l'effet hypolipémiant; doubler la dose apporte 15 à 25 % d'effet supplémentaire⁴.

Dans les essais thérapeutiques, l'attitude est toujours populationnelle (la même dose à tous les patients du même groupe) et non individuelle (dose personnalisée pour atteindre la cible). Par exemple, dans l'étude WOSCOPS, essai de prévention primaire, seulement 20 % des patients ont atteint la cible de LDL-cholestérol. Quels auraient été les risques sanitaires et les effets secondaires, et donc le rapport bénéfice/risque, si ces essais s'étaient fixés comme résultats d'atteindre la cible de LDL-cholestérol pour 100 % des patients⁵ ?

4. Berna C, Junod AF, Peytremann-Bridevaux I, Calmy A. « L'étude PROVE IT-TIMI-22 ou l'arroseur arrosé ». *Rev Med Suisse* 2005; 1 : 966-70.

5. Shepherd J. « Statins for primary prevention : strategic options to save lives and money ». *J R. Soc Med.* 2004; 97 : 66-71.

tableau 1

Synthèse des principaux résultats de l'étude sur les pratiques d'instauration du traitement médicamenteux hypolipémiant en mars 2002 comparées aux recommandations de l'Afssaps et de l'Anaes

Absence de détermination du LDL-cholestérol	33 %
Détermination du LDL-cholestérol et instauration du traitement avec une valeur inférieure au seuil d'intervention médicamenteuse	34 %
Détermination du LDL-cholestérol et instauration du traitement avec respect du seuil pour l'intervention médicamenteuse	33 %
Absence d'un régime hypolipémiant préalable à l'instauration du traitement médicamenteux	53 %
Absence d'incitation à l'arrêt du tabac	31 %

Source : Cnamts.

tableau 2

Principales caractéristiques des statines

	Pravastatine	Simvastatine	Atorvastatine	Fluvastatine
Dose maximale (mg/jour)	40	80	80	40
Réduction maximale LDL-cholestérolémie (%)*	34	47	60	24
Augmentation HDL-cholestérolémie (%)*	12	12	6	8
Réduction triglycéridémie (%)*	24	18	29	10
Demi-vie plasmatique (heures)	1-2	1-2	14	1,2
Pénétration dans le système nerveux central	Non	Oui	Non	Non
Mécanisme métabolique hépatique	Sulfatation	Cytochrome P 450 3A4	Cytochrome P 450 3A4	Cytochrome P 450 2C9

* Effets obtenus avec une dose quotidienne de 40 mg de pravastatine, simvastatine, atorvastatine et fluvastatine.

Extrait de : Knopp RH. « Drug treatment of lipid disorders ». *N Engl J Med* 1999; 341 : 498-511.

Au plan de la sécurité

La prescription d'un traitement par statine n'est pas anodine.

● Les effets indésirables directs des statines sont maintenant bien connus :

- ◆ toxicité musculaire (1 à 7 %)
- ◆ toxicité hépatique (2 %)
- ◆ plus rarement, polyneuropathies démyélinisantes, polyradiculoneuropathies, pneumopathies interstitielles fibrosantes, cataractes, lupus médicamenteux.

● Les études scientifiques ont également démontré que les effets indésirables directs des statines étaient dose-dépendants.

● Interactions médicamenteuses :

Les statines sont métabolisées par le cytochrome P 450 sauf la pravastatine qui est métabolisée par sulfatation. La demi-vie plasmatique de l'atorvastatine est de 14 heures (1h30 pour les autres statines).

Le risque d'interactions est donc majoré en cas d'association avec des médicaments inhibiteurs de l'activité des cytochromes P 450 et des transporteurs membranaires : macrolides, antifongiques azolés, amiodarone, vérapamil, diltiazem, ciclosporine, acide valproïque, antirétroviraux, ciprofloxacine, éthinyloestradiol, fluoxétine.

Il convient donc d'être vigilant sur ces interactions médicamenteuses lors de la prescription de statines particulièrement chez les personnes âgées.

● L'étude TNT⁶ comparant les effets de deux doses (10 mg et 80 mg) d'atorvastatine chez des patients coronariens a bien montré une diminution des décès d'origine cardio-vasculaire (-20 %, p<0,09) mais également une augmentation des décès d'autres origines (+ 25 %, p<0,06) dans le groupe traité par 80 mg. Cette dose élevée d'atorvastatine a entraîné également une augmentation des effets indésirables (+60 %, p<0,001).

● Grossesse : les statines sont formellement contre-indiquées durant toute la période de gestation mais également chez les patientes en âge de procréer et qui sont sans contraception. Les statines sont lipophiles et le risque tératogène est important par passage materno-fœtal.

Ces observations corroborent que prescrire une statine est un acte médical qui doit toujours prendre en compte le rapport bénéfice/risque. Il ne faut pas banaliser cette prescription au détriment des enjeux de santé publique.

Face à un risque cardio-vasculaire faible, notamment en prévention primaire, il est fondamental de ne pas forcer les doses, surtout à l'instauration du traitement. Cela n'est pas toujours facilité par les conditionnements disponibles en France. Ainsi, l'absence de dosage à 10 mg de la simvastatine ou de la pravastatine peut inciter à prescrire des doses de 20 mg d'emblée. C'est pourquoi l'assurance maladie a demandé et obtenu, la

mise à disposition de la simvastatine générique au dosage de 10 mg.

En conclusion

Les statines sont de remarquables médicaments, et constituent une considérable évolution thérapeutique dans la prise en charge des hyperlipidémies. L'enjeu d'un bon usage de ces produits est de s'assurer que tous les patients qui en ont besoin peuvent en bénéficier, en recherchant le meilleur bénéfice/risque au moindre coût.

Les conséquences d'un éventuel mésusage de ces produits exposent à un risque sanitaire réel, notamment par interaction médicamenteuse. Ce risque croît d'autant plus qu'on en banalise la prescription au détriment des principes fondamentaux de la thérapeutique médicale que sont la mesure, la prudence et l'innocuité : les statines font l'objet aujourd'hui d'une prescription de masse et, pour une part importante chez des personnes à faible risque cardio-vasculaire.

Bien prescrire les statines passe par le respect des recommandations et de la réglementation, par le choix de la plus faible posologie initiale — surtout si les facteurs de risque cardio-vasculaire sont peu nombreux (inférieurs à trois) —, par la recherche du meilleur rapport bénéfice/risque avec pour principe directeur celui de l'efficacité en préférant le traitement le moins onéreux (génériques).

La surconsommation de médicaments est une singularité française. L'effort de tous dans ce domaine peut préserver notre système de soins, fondé sur la solidarité et la recherche d'une qualité de soins optimale, et permettre une prise en charge collective de ces thérapeutiques. Proposer le meilleur traitement à toutes les personnes qui en ont besoin doit être l'objectif de chacun. Il est nécessaire de s'assurer que les médicaments, et tout particulièrement les statines, sont prescrits de façon pertinente, en évitant la sous-utilisation chez les personnes à risque cardio-vasculaire élevé et la sur-utilisation chez celles dont le risque cardio-vasculaire est faible ou nul. ■

6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD *et al.* « Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease ». *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1425-35.