

Une étude paneuropéenne centralisée sur le traitement insuffisant de l'hypercholestérolémie chez les patients sous hypolipidémiants (Cepheus-Luxembourg)

G. Michel¹, Ph. Muller²

Résumé

L'étude CEPHEUS (Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia) a été initiée dans 8 pays européens dont le Luxembourg pour évaluer le pourcentage de patients atteignant les valeurs cibles du LDL-cholestérol selon les recommandations du TJETF et du 2004 NCEP ATP III. D'autre part cette étude a essayé d'identifier les déterminants du sous-traitement de l'hypercholestérolémie par des questionnaires auprès des médecins investigateurs et des patients. Des données sur 706 patients au Luxembourg ont montré que seulement 40.6% des patients atteignaient les valeurs cibles de LDL-cholestérol selon les recommandations du TJETF. Seulement 17.5% des patients les plus à risques (MCV et diabète) atteignaient les plus récents critères européens (analyse post-hoc). 90% des patients avaient des statines et 9.7% des fibrates. 60% des patients avaient toujours le même médicament à la même dose après au moins trois mois de traitement avec une moyenne de 6.2 ans de traitement. 40% des patients disaient oublier parfois leur comprimé et 13% étaient d'avis qu'oublier plus d'une fois par semaine leur comprimé n'affectait pas leur taux de cholestérol. Les résultats decevants semblent dus à des dosages insuffisants, trop peu d'adaptation du traitement, et une compliance insuffisante des patients.

Mots clés :

Cholestérol, LDL-cholestérol, recommandations TJETF et 2004 NCEP ATP III.

Summary

Cepheus (Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia) is an observational centralized study realized in 8 European countries including Luxembourg. The aim was to evaluate the percentage of patients reaching the TJETF and 2004 NCEP ATP III recommendations for LDL-cholesterol. A

¹) Service d'Endocrinologie-Diabétologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, L-1210 LUXEMBOURG

²) Service de Cardiologie, Hôpital du Kirchberg, Luxembourg

secondary aim was to identify by questionnaires the determinants of patients and physicians explaining this undertreatment. Data from 706 patients in Luxemburg have shown that only 40.6% of patients and only 17.5% of high risk patients (CVD and diabetes) reach the newest european target values of LDL-cholesterol (post-hoc analysis). 90% of patients had statins prescribed and 9.7% fibrates. 60% of patients had still the same medication at the same dosage at the moment of the study, after at least 3 months treatment with a mean of 6.2 years. 40% of patients said that they forget sometimes their treatment and 13% were convinced that forgetting their tablets more than once a week did not affect their cholesterol level. These disappointing results could be due partly to insufficient dosages, too less adaptation of the treatment and a bad compliance of patients.

Keywords :

Cholesterol, LDL-cholesterol, recommendations of TJETF and 2004 NCEP ATP III.

Depuis plusieurs décennies, il est connu que l'hypercholestérolémie et en particulier le LDL-cholestérol élevé est un des principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, dont l'infarctus du myocarde est la plus fréquente (1, 2, 3). Des valeurs cibles de cholestérol et de LDL-cholestérol ont été établies par différentes associations scientifiques aboutissant à des recommandations (4, 5).

Des études épidémiologiques ont été réalisées dans différents pays, y compris au Luxembourg, qui montrent que l'hypercholestérolémie n'est pas traitée de manière adéquate et que beaucoup de patients n'atteignent pas les valeurs cibles établies, alors que le nombre de médicaments efficaces n'a cessé d'augmenter (6, 7, 8).

D'autres facteurs liés aussi bien à l'attitude du médecin qu'à celle du patient peuvent donc être responsables de ces résultats insuffisants. C'est dans le double but de réévaluer d'une part le pourcentage de patients atteignant les valeurs cibles recommandées, et d'autre part les facteurs liés au praticien prescripteur et au patient qu'une étude paneuropéenne centralisée a été initiée dans 8 pays européens (étude Cepheus = Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia). Les pays participants à cette étude étaient la Belgique, la Finlande, la France, la Grèce, l'Irlande, le Luxembourg, les Pays-Bas et la Turquie. Dans cet article nous présenterons et discuterons les résultats du Grand-Duché de Luxembourg.

Patients et méthodes

Des patients âgés de plus de 18 ans, sous traitement hypolipémiant depuis au moins trois mois, sans changement de dose depuis au moins six semaines ont été inclus. Il s'agissait d'une étude avec une seule visite médicale. Avant l'inclusion

de tout patient, chaque investigateur a rempli un questionnaire sur son expérience et sa perception du traitement de l'hypercholestérolémie de ses patients. Dans ce questionnaire on demandait notamment son attitude générale concernant le diagnostic de l'hypercholestérolémie et sa perception des recommandations et sa connaissance des options thérapeutiques de l'hypercholestérolémie.

Avant d'être évalués par l'investigateur, les patients ont rapporté sur un questionnaire leur perception sur leur taux de cholestérol et leur compliance.

Ensuite ont été relevés pour chaque patient ses données démographiques, son traitement actuel, les autres facteurs de risque cardiovasculaires présents. Une prise de sang après 12 heures de jeûne pour détermination du profil lipidique et de la glycémie a été réalisée et les dosages ont été faits dans un laboratoire central.

Au Luxembourg, 730 patients ont été recrutés par 63 médecins (dont 84% de généralistes) et pour 706 patients des données complètes ont pu être analysées.

Un ensemble de modèles statistiques de régression logistique univariés et multivariés a été utilisé pour identifier les covariances qui expliquent le mieux possible les variables mesurées.

Résultats

1) Les caractéristiques de base des patients sont reprises dans le tableau 1

Tableau 1

| | |
|---|----|
| Age (années) | 61 |
| Femmes (%) | 41 |
| Fumeurs (%) | 17 |
| Diabète (%) | 20 |
| Hypertension (%) | 54 |
| IMC (kg/m ²) | 28 |
| Antécédents familiaux cardiovasculaires (%) | 26 |
| Patients avec syndrome métabolique (%) | 34 |

Il apparaît donc qu'un grand nombre de patients avaient d'autres facteurs de risque surajoutés et souvent plusieurs facteurs de risque à la fois. Il apparaît ainsi que 20% de ces patients avaient un diabète, ce qui est largement au-delà du taux dans la population normale et que 54% avaient une hypertension artérielle. Par contre il faut noter que le pourcentage de fumeurs était légèrement inférieur à celui de la population générale.

2) Caractéristiques du traitement des patients

75% des patients étaient traités en prévention primaire et 22% en prévention secondaire. 3% des patients étaient traités pour hypercholestérolémie familiale.

La durée du traitement au moment de l'étude était de 6.2 ± 5.3 ans. 86.4% des patients recevaient une monothérapie, et 90% de ces patients recevaient une statine et 9.7% un fibraté.

Les valeurs moyennes des paramètres lipidiques au moment de l'étude sont montrées dans le tableau 2 :

Tableau 2

| | |
|----------------------------|-------------------|
| Cholestérol total /(mg/dl) | 203 ± 41.6 |
| LDL-cholestérol (mg/dl) | 118.3 ± 35.8 |
| HDL-cholestérol (mg/dl) | 55.6 ± 15.9 |
| Triglycérides (mg/dl) | 150.3 ± 105.7 |

La glycémie moyenne était de $107.7 \text{ mg/dl} \pm 32.7$.

Ce tableau montre que les valeurs moyennes obtenues sont nettement plus basses que celles obtenues dans l'étude Lipiwatch (7).

3) Caractéristiques des investigateurs

L'âge moyen des médecins était de 46.8 ± 7.7 ans. 85% étaient des hommes et 84% étaient des généralistes. La durée moyenne de pratique était de 19.0 ± 7.8 ans. La très grande majorité des médecins (83%) utilisait des recommandations pour établir des cibles individuelles du cholestérol à atteindre. Les recommandations du TJETF (SCORE) étaient utilisées par 67.4% des médecins. 94.8% des médecins utilisaient le LDL-cholestérol comme cible à atteindre et 96.6% le cholestérol total. 24% des médecins contrôlaient le cholestérol de

leurs patients une fois par an, 50% tous les six mois et 22% tous les trois mois. Seulement 3% des médecins le contrôlaient plus régulièrement que tous les trois mois. Les 2/3 des médecins ne ressentaient pas comme frustrant que les recommandations proposent de débiter le traitement d'abord par des modifications du mode de vie.

4) Caractéristiques des patients

Les patients interrogés par questionnaire dans leur grande majorité (87.3%) disaient avoir été bien informés sur leur taux de cholestérol et d'après eux le mé-

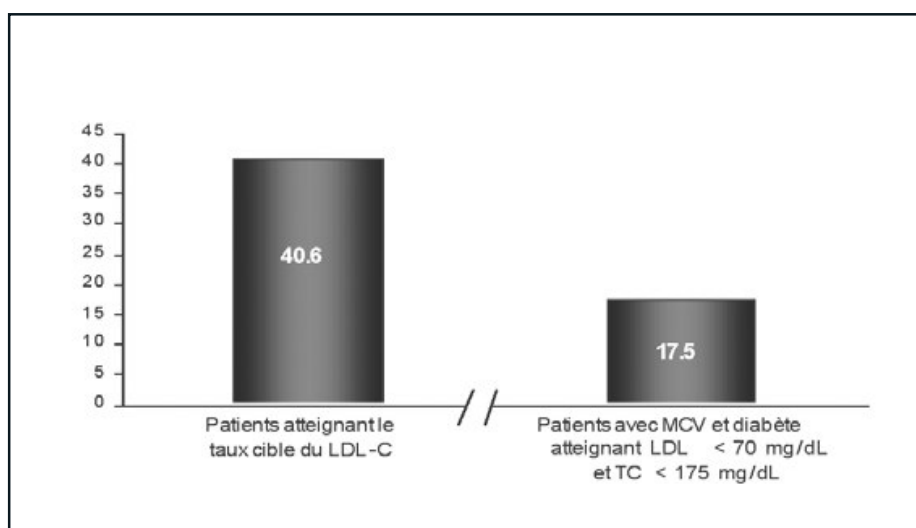
decin leur avait indiqué un taux cible dans 76.6% des cas. 60% continuaient à prendre le même médicament depuis le début du traitement et à la même dose, et 24.9% avaient changé le médicament une ou deux fois depuis le début du traitement. 9.8% des patients indiquaient qu'ils avaient arrêté leur traitement quand le taux de cholestérol était redevenu normal.

40.4% des patients répondaient qu'il leur arrivait d'oublier parfois de prendre leur comprimé et 27% d'oublier au moins une fois par semaine. 13.2% étaient d'avis qu'oublier plus d'une fois par semaine leur comprimé n'allait pas affecter leur taux de cholestérol.

5) Résultats concernant le pourcentage des patients ayant atteint les objectifs cibles du LDL-cholestérol au Luxembourg (figure 1)

- a) 40.6% des patients atteignaient le taux cible du LDL-cholestérol en accord avec les recommandations du TJETF

Figure 1. Proportion de patients atteignant le taux cible des LDL-C et TC au Luxembourg

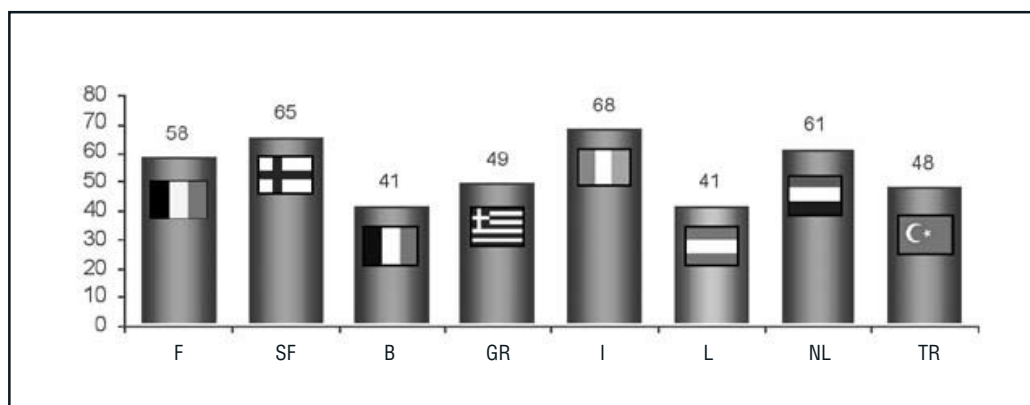


39% des patients diabétiques sans maladie cardiovasculaire avaient un LDL-cholestérol inférieur à 100 mg/dl (objectif pour la prévention secondaire). Seul 17.5% des patients ayant une maladie cardiovasculaire et un diabète (patients à très haut risque) avaient atteint le taux cible du LDL-cholestérol recommandé inférieur à 70 mg/dl et du cholestérol total inférieur à 175 mg/dl.

- b) 53.3% des patients atteignaient les valeurs cibles du LDL-cholestérol selon les recommandations du NCEP-ATP III révisées en 2004. La très grande majorité des patients atteignant les valeurs cibles (89.3%) appartenaient à la catégorie de bas risque.

c) Dans l'ensemble des pays européens ayant participé à l'étude Cepheus, 55% des patients atteignaient le taux cible de LDL-cholestérol selon les recommandations du TJETF (figure 2).

Figure 2. Proportion de patients atteignant le taux cible des LDL-C en Europe



6) Facteurs prédictifs pour atteindre les objectifs du LDL-cholestérol

Par une analyse multivariée atteindre le taux cible de LDL-cholestérol était significativement associé avec :

- l'absence de syndrome métabolique,
- la conscience qu'avaient les patients de leur niveau de cholestérol,
- la fréquence à laquelle le patient estimait pouvoir oublier son traitement sans conséquence sur le bon contrôle de son taux de LDL-cholestérol.

Discussion

Les résultats de cette étude mettent en évidence, comme d'autres études l'avaient déjà faits, que le traitement de l'hypercholestérolémie est suboptimal au Luxembourg. Seulement 41% des patients traités depuis au moins trois mois pour leur hypercholestérolémie atteignent les taux cibles du LDL-cholestérol recommandés par le TJETF, contre 55% en moyenne dans l'étude globale européenne. 53.3% de tous les patients atteignent les taux cibles recommandés par le 2004 NCEP-ATP III. Seulement 17% des patients avec le plus gros risque (maladie cardiovasculaire et diabète) atteignent les taux cibles recommandés. Pour la très grande majorité des patients, les médecins investigateurs avaient fixé une valeur cible individuelle pour le LDL-cholestérol et près de 80% des patients se disaient satisfaits avec l'information qui leur avait été fournie par le médecin. 40% des patients signalaient oublier parfois leur comprimé et 10% arrêtaient leur traitement une fois que le cholestérol s'était normalisé.

Par contre 60% des patients avaient toujours le même traitement à la même dose depuis le début de leur traitement, ce qui peut être une raison pour laquelle les patients n'atteignaient pas les valeurs cibles recommandées, surtout si les doses sont trop faibles.

En conclusion

Il apparaît donc que le cholestérol reste sous-traité au Luxembourg. L'étude Cepheus est originale dans le sens où elle interroge par des questionnaires et les patients et les médecins participant à l'étude. En 1998, M. Bruch avait noté que la prescription des médicaments hypolipidémifiants était particulièrement élevée au Luxembourg sans trouver d'explication aux résultats médiocres sur le cholestérol (9).

L'étude Cepheus, et il faut bien noter qu'elle ne tient compte que des patients qui recevaient effectivement un traitement, par sa méthodologie originale indique quelques pistes de ce sous-traitement. Parmi ces facteurs il faut souligner, malgré une information jugée suffisante, une compliance insuffisante des patients, même si elle est moins basse que dans la moyenne d'autres études, mais elle est autoreportée et non contrôlée. D'autres facteurs possibles sont des doses insuffisantes maintenues trop longtemps et probablement aussi le fait que les patients traités sont en partie des patients avec des cholestérols très élevés au départ, ce qui n'a pu être déterminé dans cette étude, car certains patients étaient traités depuis plusieurs années. Enfin cette étude souligne aussi l'importance des attitudes et des croyances. Ainsi les médecins sceptiques sur l'efficacité des médicaments sont moins enclins à traiter leurs patients de manière assez agressive. Ceci est confirmé en partie par le fait que 26% des médecins trouvent difficile d'obtenir les valeurs cibles pour leurs patients. Enfin, il faut souligner que beaucoup de patients traités ont des facteurs de risque associés nécessitant une multithérapie contraignante pour le patient et le médecin. Il est possible que chez ces patients existe une certaine réticence et crainte vis-à-vis de cette multithérapie et de leurs effets secondaires. Il apparaît donc essentiel que pour obtenir un bon résultat, le médecin s'enquière de façon précise de la compliance des patients.

Nous tenons à remercier ASTRAZENECA qui a permis la réalisation de l'étude et effectué les analyses statistiques ainsi que Madame Nathalie CAIELLI pour le travail de secrétariat.

Références bibliographiques

1. Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T. et Mc. Namara P.M.
Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study
Ann Int Med 1971; 74:1

2. Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D., et al.
Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial
Arch Intern Med 1992; 152:1490
3. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. on behalf of the Task Force.
The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe.
European Heart Journal 1997, 18:1231-1248
4. De Backer G., Ambrosioni E., et al.
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice.
European Heart Journal 2003, 24:1601-1610
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and, treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).
Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and, treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report
Circulation 2002, 106:3143-3421
6. Muls E., De Backer G., De Bacquer D., Brohet M. and Heller F. for the LIPI-WATCH Investigators
LIPI-WATCH, a Belgian/Luxembourg Survey on Achievement of European Atherosclerosis Society Lipid Goals
Clin Drug Invest 2000, 19(3):219
7. Michel G., Wirion R., Keipes M., Scharpantgen R. et Heger G.
Lipivatch : Une étude du traitement des dyslipidémies au Luxembourg
Bull Soc Sci Med 2001; 1:29
8. Hulley St. B., Grady D., Browner W.S.
Statins : underused by those who would benefit
BMJ 2000; 321:971
9. Bruch M.
La consommation des médicaments hypolipidémisants est particulièrement élevée au Luxembourg
Bull Soc Sci Med 1998; 2:9