

UN MODELE D'EFFICACITE DES TRAITEMENTS HYPOLIPEMIANTS AVEC INTEGRATION DU CHOLESTEROL HAUTE DENSITE

O. Carrère⁽¹⁾, R. LAUNOIS⁽²⁻³⁾

In "L'Evaluation en Matière de Santé : Concepts, méthodes, pratiques" SOFESTEC - Journées d'études CRESGE
– Lille – 12 avril 1991: 53-78

⁽¹⁾ UNIVERSITE Lyon 2

⁽²⁾ REES France - 28, rue d'Assas - 75 006 Paris – Email : reesfrance@wanadoo.fr - Site Internet : <http://www.rees-france.com>

⁽³⁾ UNIVERSITE Paris XIII – Faculté de médecine Léonard de Vinci – 74, rue Marcel Cachin - 93017 Bobigny - France

L'efficacité d'un traitement hypolipémiant préventif est couramment estimée par le gain d'espérance de vie qu'il peut engendrer chez un individu à risque, à l'aide d'un modèle de simulation.

Tout en s'appuyant sur les fonctions de risque calculées dans le cadre de l'étude de Framingham, le modèle que nous avons construit se propose d'une part de prendre en compte la spécificité de la population française vis-à-vis du risque coronarien et d'autre part d'intégrer le rôle protecteur du HDL cholestérol.

Pour mesurer l'effet de l'intégration du HDLC sur l'appréciation de l'efficacité des traitements hypolipémiants, nous avons pris l'exemple de la simvastatine et du ciprofibrate, les statines agissant plus que les fibrates sur le cholestérol total, mais moins sur le HDLC. Pour des hommes atteints d'hypercholestérolémie pure modérée, les deux traitements sont définis par une dose unique quotidienne, de 20 mg/j pour la simvastatine et de 100 mg/j pour le ciprofibrate.

Si on ne prend en compte que la diminution du taux de cholestérol total, supposée de 27 % pour la simvastatine et de 20 % pour le ciprofibrate, on constate que l'efficacité de la simvastatine est nettement supérieure à celle du ciprofibrate (de l'ordre de 30 % sur le cas de base). Mais si on intègre la hausse du HDLC, supposée comprise entre 5 et 15% pour la simvastatine et entre 10 et 20 % pour le ciprofibrate, l'augmentation de l'efficacité est plus sensible pour le ciprofibrate, et les intervalles d'efficacité se recourent.

Ces conclusions ajoutées à celles d'autres travaux montrent que la reconnaissance du rôle protecteur du HDLC peut modifier de façon très sensible les résultats portant sur la comparaison de l'efficacité de différents traitements hypolipémiants.

INTRODUCTION

Différentes études épidémiologiques, notamment l'étude de Helsinki^[1,2] et l'étude du Lipid Research Program^[3,4] ont montré qu'un traitement hypolipémiant diminue les risques de cardiopathie ischémique, en agissant sur les différents niveaux de lipoprotéine, le cholestérol total (CT) et ses composantes : le cholestérol basse densité (LDLC), le cholestérol haute densité (HDLC) et les triglycérides (TG). La diminution des risques peut alors se traduire par un allongement de la durée de vie, ce qui permet, comme l'ont fait certains auteurs, de mesurer l'efficacité du traitement par des gains d'espérance de vie^[5,6]. Mais le calcul de l'efficacité ne fait généralement intervenir que la diminution du taux de cholestérol total, sans prendre en compte l'évolution propre de ses composantes.

Depuis longtemps en effet, on sait qu'un niveau élevé de cholestérol total favorise les cardiopathies ischémiques et, en 1967, les premières fonctions de risque qui le faisaient intervenir étaient publiées dans le cadre de l'étude de Framingham^[7]. Les rôles respectifs de ses différentes composantes ont été étudiés plus récemment : c'est en 1977 que l'action protectrice du cholestérol HDL était mise en évidence^[8]. Elle a été confirmée depuis par de nombreux travaux, que ce soit dans le cadre de l'étude de Framingham^[9,10,11,12,13,14,15], ou à l'extérieur^[16,17,1,2,18]. En ce qui concerne le cholestérol LDL, son niveau est généralement fortement, et positivement, corrélé avec celui du cholestérol total, de sorte qu'ils sont utilisés dans les études de façon alternative. Un niveau élevé de triglycérides est également considéré comme un facteur de risque, mais, compte tenu des inter-corrélations, il disparaît au profit des autres niveaux de lipoprotéine dans les analyses multivariées.

Dans un certain nombre de travaux réalisés à Framingham, le cholestérol total et le cholestérol HDL sont considérés, parmi les taux de lipoprotéine, comme les facteurs de risque les plus importants^[12]. Dans l'étude PROCAM réalisée actuellement à Münster en Allemagne, mais dont les équations de risque ne sont pas encore publiées, Schulte et Assman ont également choisi les niveaux de CT et de HDLC comme prédicteurs de risque^[19].

Pour savoir dans quelle mesure la modification du HDLC pouvait influencer l'efficacité d'un traitement hypolipémiant, nous avons formulé un ensemble d'hypothèses permettant la construction d'un modèle d'efficacité, susceptible d'une part d'être appliqué à la population française, et d'autre part de prendre en compte la rôle protecteur du HDLC.

Le modèle a été plus particulièrement utilisé pour évaluer l'efficacité du traitement des hypercholestérolémies modérées, définies par un taux de cholestérol total inférieur ou égal à 300 mg/dl (7.75 mmol/l). En effet, la population concernée est très nombreuse: plus de 30 % des hommes français auraient un taux de cholestérol total compris entre 250 et 300 mg/dl^[20]. Par ailleurs, l'incertitude sur la dose de médicament à prescrire est limitée : la posologie standard suffit généralement à normaliser le taux de cholestérol. Enfin, sur un plan technique, la validité des équations de Framingham, qui sont utilisées dans le modèle, est moins bonne au-delà de 300 mg/dl, car les effectifs correspondants sont plus faibles.

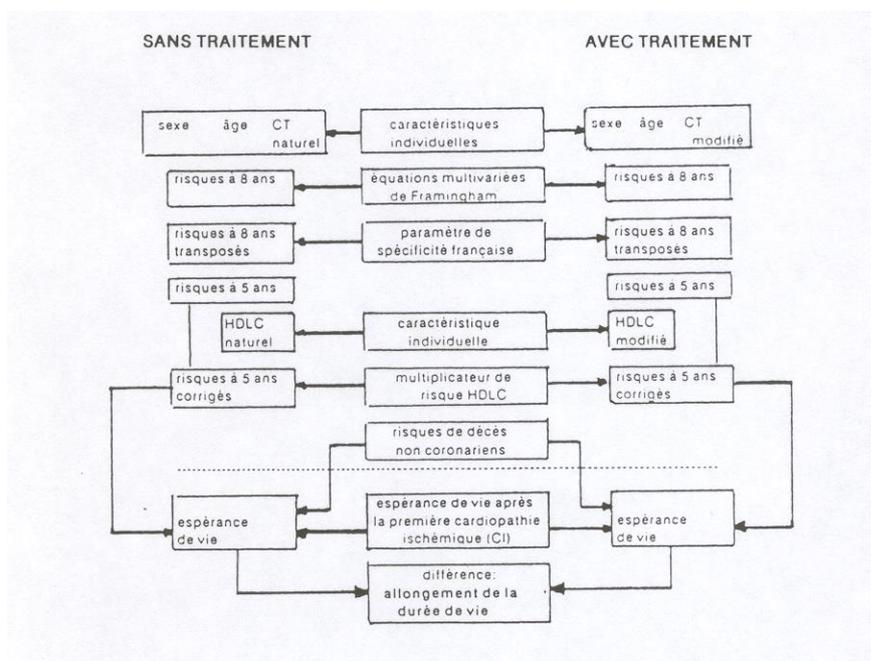
Il existe pour traiter les hypercholestérolémies modérées un grand nombre de thérapies médicamenteuses couramment prescrites en première ou en deuxième intention. Nous avons pris l'exemple de la simvastatine et du ciprofibrate, les statines agissant plus que les fibrates sur le cholestérol total, mais moins sur le HDLC^[21]. A partir des données épidémiologiques publiées, nous avons défini un certain nombre d'hypothèses de travail concernant l'action des traitements sur les paramètres lipidiques. On constate alors que la comparaison de l'efficacité des traitements dépend dans une large mesure de la prise en compte du HDLC.

LE MODELE DE SIMULATION

En prenant la population française comme population de référence, nous nous proposons d'évaluer l'efficacité d'un traitement hypolipémiant préventif, par le gain d'espérance de vie qu'il peut engendrer.

Comme l'indique le schéma de la figure 1, le modèle s'applique à un individu caractérisé par l'âge, le sexe, et les niveaux des différents facteurs de risque ischémique, notamment les taux de lipoprotéine. Puisqu'on se propose d'évaluer un traitement préventif, l'individu considéré est asymptomatique, c'est-à-dire indemne de cardiopathie ischémique. Il faut d'abord estimer les risques qu'il encourt, d'une part en cas de traitement, d'autre part en l'absence de traitement, puis en déduire les espérances de vie associées respectivement à chacune de ces deux situations. Par différence, on peut alors estimer le gain d'espérance de vie dû au traitement, grâce à la diminution des risques coronariens.

Figure 1 : Structure du modèle



□ Les risques de cardiopathie ischémique en l'absence de traitement

Le calcul des risques de cardiopathie ischémique encourus par un individu asymptotique français, en l'absence de traitement, s'appuie sur les fonctions de risque fournies par l'étude de Framingham^[22]. En effet, un ensemble de travaux réalisés dans différents pays du monde ont montré une assez remarquable robustesse des risques relatifs calculés à Framingham, c'est-à-dire des quotients de deux risques correspondant à des niveaux différents des facteurs de risque. Quant aux risques absolus, ils demandent généralement à être redressés pour tenir compte des situations locales^[14].

Rappelons d'abord que les risques calculés à Framingham distinguent trois catégories de cardiopathie ischémique, à savoir le décès coronarien (mort subite ou non subite), l'infarctus non fatal, et l'angine de poitrine non fatale (stable ou instable, également dénommée insuffisance coronarienne). Plus précisément, pour un individu de sexe donné, trois fonctions de risque ont été calculées, respectivement pour : l'ensemble des cardiopathies ischémiques, l'infarctus non fatal, et

le décès coronarien. Le risque d'angine de poitrine est obtenu par différence entre le premier et les deux derniers.

Ces fonctions permettent de calculer la probabilité de survenue du premier accident coronarien pour un homme ou pour une femme dont l'âge se situe entre 35 et 70 ans. Il s'agit des risques à 8 ans, qui dépendent, en dehors du sexe, de 6 paramètres : l'âge, le taux de cholestérol total, la pression sanguine systolique (PSS), la consommation de tabac, l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), et l'intolérance au glucose.

Si le risque à 8 ans est noté R et si les niveaux des 8 variables associées aux facteurs de risque (l'âge, l'âge au carré, le cholestérol total, le produit âge x cholestérol, la PSS, la consommation de tabac, l'HVG, l'intolérance au glucose) sont notés X_i , la fonction est de type logistique multivarié et s'écrit :

$$\text{Log} [R/(1-R)] = \sum \beta_i X_i + k$$

Bien entendu, les coefficients β_i et la constante k dépendent du risque coronarien considéré. Comme nous souhaitons évaluer des traitements hypolipémifiants, qui agissent sur les niveaux de lipoprotéine, les autres facteurs de risque, pression sanguine, consommation de tabac, hypertrophie ventriculaire gauche et intolérance au glucose, sont fixés à la moyenne nationale française relative au sexe et à l'âge de l'individu considéré, estimée à partir des Bilans de Santé de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés^[20].

Par exemple, d'après les équations de Framingham, un homme asymptotique de 45 ans, dont le taux de cholestérol total est égal à 280 mg/dl et dont les autres facteurs de risque sont au niveau moyen des hommes de cet âge, aurait une probabilité de 8.5 % de souffrir d'un accident coronarien dans les 8 ans.

Les autres facteurs de risque étant fixés, les fonctions de risque ne dépendent plus que de 3 paramètres : le sexe, l'âge et le taux de cholestérol total. Mais deux problèmes restent à résoudre, (1) la transposition des risques de Framingham à la population française, (2) l'intégration du rôle du cholestérol haute densité.

□ Les risques transposés : le "paradoxe français"

La situation de la population française vis-à-vis du risque de cardiopathie ischémique a été décrite sous le nom de "paradoxe français"^[23]. Les risques paraissent en effet beaucoup plus faibles en France que dans la plupart des autres régions du monde^[24]. Par exemple, la mortalité cardiovasculaire est à peu près deux fois plus forte aux Etats-Unis qu'en France^[25].

On peut rechercher deux catégories d'explications à cette situation : ou bien ce sont les distributions des facteurs de risque qui diffèrent, ou bien ce sont les fonctions de risque. En ce qui concerne le deuxième point, une seule étude en France a été réalisée selon une méthode voisine de celle de Framingham, qui consiste à calculer des fonctions de risque multivariées, l'Etude Prospective Parisienne (EPP)^[26]. Précisons qu'elle est relativement ancienne puisqu'elle a débuté en 1967, qu'elle a été réalisée sur une population d'hommes de la région parisienne, de 47 ans d'âge moyen, et que les fonctions de risque ont été calculées sur l'ensemble des accidents coronariens.

La comparaison des fonctions de risque permet de conclure que le risque calculé dans le cadre de cette étude est à peu près deux fois plus faible que celui de Framingham pour un individu de mêmes caractéristiques^[24]. En outre, l'influence propre du cholestérol total comme facteur de risque est du même ordre, puisqu'il intervient dans les fonctions de risque avec le coefficient 0.008 dans l'EPP et

le coefficient de 0.009 (quand on tient compte de l'âge) dans l'étude de Framingham. Les risques relatifs, c'est-à-dire les quotients de risques lorsqu'on fait varier le niveau de cholestérol total, sont donc à peu près conservés.

En ce qui concerne les risques absolus, nous avons supposé, pour tenir compte de la situation particulière de la France, qu'ils pouvaient être obtenus en multipliant ceux de Framingham par un coefficient constant que nous appelons le paramètre de spécificité française. Nous avons supposé que le même coefficient pouvait s'appliquer aux différentes catégories de risque, et nous avons testé différentes valeurs de ce paramètre, comprise entre 0 et 1, notamment la valeur 0.5 suggérée par l'EPP pour la population masculine.

Pour estimer l'espérance de vie d'un individu asymptomatique, il est nécessaire de connaître non seulement les risques de cardiopathie ischémique, mais également les risques de décès non coronariens. Nous avons supposé qu'ils étaient indépendants du niveau d'hypercholestérolémie, et identiques à ceux de la population générale de même sexe et de même âge. Nous les avons estimés à partir des taux de mortalité générale^[27] et des taux de mortalité coronarienne. Dans une étude récente, ces derniers taux ont été estimés à 5 ans^[28], avec l'intégration des risques de mort subite, qui ne sont pas pris en compte de façon exhaustive par les statistiques de mortalité coronarienne de l'Institut National de la Santé et de Recherche Médicale^[24].

Pour convertir les risques à 8 ans transposés à la population française en risques à 5 ans, nous avons utilisé une procédure itérative, qui s'appuie d'une part sur le calcul d'un coefficient multiplicateur annuel de risque sur la période de 8 ans considérée, supérieur à 1 puisque le risque augmente avec l'âge, d'autre part sur le calcul d'un coefficient annuel de survie asymptomatique bien entendu inférieur à 1.

□ Les risques corrigés : l'influence du cholestérol haute densité

Dans les travaux développés à Framingham, l'étude de l'influence du HDLC est plus récente que celle du cholestérol total. C'est ainsi que les équations de Framingham publiées n'intègrent pas le taux de HDLC comme facteur de risque. Quant aux équations calculées dans le cadre de l'étude PROCAM, on sait qu'elles intègrent explicitement le taux de HDLC comme variable exogène, mais à notre connaissance elles ne sont pas encore publiées.

A défaut de fonctions de risque intégrées, certains travaux réalisés à Framingham ont mesuré l'effet d'un changement du niveau de HDLC sur le risque coronarien. Ainsi, des coefficients multiplicateurs de risque ont été calculés :

(a) Comme fonctions linéaires du taux HDLC exprimé en mg/dl^[12] :

$$m = -0.03838 \times \text{HDLC} + 2.8256 \text{ pour les hommes de 35 à 65 ans}$$

et

$$m = -0.04664 \times \text{HDLC} + 3.6554 \text{ pour les femmes de 45 à 65 ans.}$$

Ils permettent de corriger les risques globaux de cardiopathie ischémique, qui sont calculés à 6 ans sans tenir compte du HDLC.

(b) Comme fonctions exponentielles de la variation du taux de HDLC [14] :

$$m = \exp(-0.04 \times \text{d HDLC}) \text{ pour les hommes de 50 à 70 ans,}$$

et

$$m = \exp(-0.045 \times \text{d HDLC}) \text{ pour les femmes de 50 à 70 ans.}$$

Ils permettent d'estimer la variation relative des risques globaux à 4 ans, en fonction de la variation du HDLC.

Une autre étude précise les influences respectives des taux de cholestérol total et de HDLC, concernant les hommes et les femmes de 49 à 82 ans^[13]. Si on postule que les niveaux de cholestérol total et de HDLC sont indépendants, ce qui paraît être la règle^[13,29,3] et ce que d'autres auteurs ont également postulé^[30], l'influence propre du HDLC peut être mesurée par des coefficients multiplicateurs de risque calculés là encore :

(c) Comme fonctions exponentielles de la variation du taux de HDLC :

$$m = \exp(-0.032 \times d \text{ HDLC}) \text{ pour les hommes}$$

et

$$m = \exp(-0.026 \times d \text{ HDLC}) \text{ pour les femmes.}$$

Ils permettent encore de calculer la variation relative des risques globaux à 4 ans, en fonction de la variation du HDLC.

En considérant que les fonctions de risque calculées à Framingham peuvent s'appliquer sans correction pour un taux de HDLC de 47 mg/dl pour les hommes et de 57 mg/dl pour les femmes (valeurs proches des moyennes observées), nous avons déduit des estimations qui précèdent trois groupes de coefficients multiplicateurs, fonctions du taux de HDLC, et susceptibles de corriger les fonctions de risque. Comme il s'agit de multiplicateurs de risque, nous avons considéré qu'ils étaient peu sensibles à la durée sur laquelle le risque initial était calculé (4 ou 6 ans), et nous avons par conséquent supposé qu'ils pouvaient être utilisés comme multiplicateurs de risque à 5 ans.

Les trois évaluations, qui diffèrent soit par la tranche d'âge considérée, soit par la méthode analytique utilisée, présentent pour les tranches d'âge communes une bonne concordance pour les hommes, plus faible pour les femmes. Mais lorsque différentes valeurs du multiplicateur sont disponibles pour la même tranche d'âge, des hommes ou des femmes, nous avons choisi, par hypothèse de précaution, celle qui minimise l'effet du HDLC, c'est-à-dire qui propose un multiplicateur de risque plus proche de 1. Nous avons ensuite supposé que ces multiplicateurs, calculés pour l'ensemble des cardiopathies ischémiques, étaient applicables à chacune des 3 catégories de risque (infarctus, angine de poitrine et décès coronarien), ce qui nous a permis d'estimer les risques à 5 ans, en tenant compte du HDLC.

Reprenons l'exemple d'un français asymptomatique de 45 ans, dont le niveau de cholestérol total s'élève à 280 mg/dl. Si on adopte un paramètre de spécificité française égal à 0.5, le risque d'accident coronarien à 8 ans s'élève à 4.3 % lorsqu'on ne tient pas compte du HDLC. Dans les mêmes conditions, le risque à 5 ans est estimé à 2.4 %. Mais si on suppose que le taux de HDLC est égal à 40 mg/dl, le risque à 5 ans corrigé augmente pour atteindre 3.1 %.

□ Les risques de cardiopathie ischémique en cas de traitement

Dans l'étude de Helsinki et dans celle du Lipid Research Clinics Program (LRCP), les effets d'un traitement hypolipémiant sur les risques de cardiopathie ischémique ont été modélisés à l'aide de relations statistiques entre la modification des niveaux de lipoprotéine consécutive au traitement et la diminution des risques. On aurait pu les utiliser ici si leur champ d'application n'était pas dans les deux cas limité aux populations de référence, qui sont des hommes d'âge moyen.

Les fonctions de risque, que nous avons calculées à partir des équations de Framingham, transposées à la situation française et corrigées par le multiplicateur HDLC, échappent à cette

limitation. Mais peut-on les utiliser telles quelles, lorsque les taux de cholestérol total et HDLC ne sont pas chez un individu des caractéristiques naturelles, mais qu'ils ont été obtenus grâce à un traitement pharmaceutique ? N'y a-t-il pas lieu d'appliquer ce que certains auteurs appellent un coefficient d'efficacité, qui indique la diminution de risque attendue de la modification des taux de CT et HDLC obtenue chez un individu, en proportion de la diminution de risque résultant d'écart naturels observé entre individus ?

Pour apporter une réponse à cette question, nous avons comparé les diminutions de risque, telles qu'on peut les calculer à partir de nos fonctions de risque issues de celles Framingham, à celles qui ont été réellement observées lors de la prise de médicaments, soit dans l'étude de Helsinki, soit dans celle du LRCP. Plus précisément, en partant des variations moyennes des taux de lipoprotéine dues au traitement, respectivement observées dans les deux populations de référence, on constate que les diminutions relatives de risque calculées par les équations de Framingham corrigées, présentent une remarquable concordance avec celles de l'étude de Helsinki comme avec celles de l'étude du LRCP. Nous avons par conséquent adopté l'hypothèse d'un coefficient d'efficacité égal à 1, connue sous le nom d'"hypothèse lipidique". En d'autres termes, nous avons considéré que nos fonctions de risque conservent leur validité, même lorsque les taux de lipoprotéine dont elles dépendent sont obtenus grâce à un traitement hypolipémiant.

□ L'espérance de vie

L'individu asymptomatique, homme ou femme, susceptible d'être traité par un traitement hypolipémiant, est caractérisé par son âge, son taux de cholestérol total et son taux de cholestérol haute densité. Rappelons que ces taux sont caractéristiques de chaque individu, et qu'ils varient peu sur la durée de vie. Les autres facteurs de risque, la PSS, la consommation de tabac, l'HVG et l'intolérance au glucose, sont fixés aux niveaux moyens nationaux du sexe et de l'âge considérés.

Pour estimer le gain d'espérance vie attendu d'un traitement, nous avons calculé l'espérance de vie, d'une part en fonction des taux naturels de CT et HDLC, d'autre part en fonction des taux modifiés par le traitement. L'étude de Helsinki et l'étude du LRCP notamment ont montré qu'un laps de temps de l'ordre de 2 ans était généralement nécessaire pour qu'un traitement hypolipémiant atteigne son efficacité maximum. Par hypothèse de précaution, nous avons supposé qu'aucune efficacité ne se manifesterait avant 2 ans. Dans nos simulations, l'âge de référence est celui auquel l'efficacité du traitement commence à être prise en compte, c'est-à-dire deux ans après son initialisation.

L'espérance de vie est calculée à l'aide d'une relation algébrique entre l'espérance de vie d'un individu asymptomatique d'âge A et celle d'un individu asymptomatique d'âge A + T. Cette relation fait intervenir les probabilités associées aux 5 événements susceptibles de se produire entre l'âge A et l'âge A + T (premier infarctus non fatal, première angine de poitrine non fatale, décès non coronarien, survie asymptomatique), et les espérances de vie correspondantes. La durée T est ici celle sur laquelle les risques sont calculés, c'est-à-dire 5 ans.

Rappelons que le risque de décès non coronarien d'un individu asymptomatique est supposé égal à celui de la population générale française de même sexe et de même âge. Pour estimer les espérances de vie après le premier accident coronarien non fatal, nous avons utilisé les résultats de l'étude de Framingham, donnés en proportion de l'espérance de vie générale, selon le sexe et l'âge, respectivement pour l'infarctus du myocarde et l'angine de poitrine stable^[31,32]. Comme aucune donnée n'était disponible concernant le premier diagnostic d'insuffisance coronarienne, nous avons utilisé dans ce cas, et par hypothèse de précaution, les données relatives à l'angine de poitrine stable. Au-delà de 75 ans, la relation entre les risques de cardiopathie ischémique et les taux de lipoprotéine est mal connue. Par exemple, les fonctions de risque de Framingham concernent les individus âgés de 70 ans au maximum. Il n'est donc pas possible de moduler l'espérance de vie à

75 ans en fonction des taux de cholestérol total et haute densité. Dans ces conditions, nous avons supposé que l'espérance de vie d'un individu asymptomatique de 75 ans était indépendante de ces deux paramètres lipidiques. Notons qu'il s'agit d'une hypothèse de précaution, puisque l'efficacité du traitement est de ce fait supposée nulle après 75 ans. A partir de l'espérance de vie à 75 ans, on peut utiliser la relation qui existe entre les espérances de vie à l'âge A et à l'âge A + 5 pour calculer l'espérance de vie à 70 ans, puis de proche en proche tous les 5 ans, jusqu'à 35 ans pour les hommes et jusqu'à 45 ans pour les femmes. En cas de traitement hypolipémiant commencé à l'âge A-2, la modification des paramètres lipidiques, prise en compte à partir de l'âge A, diminue les risques à 5 ans. A étant un multiple de 5, on peut calculer une nouvelle espérance de vie qui sera supérieure à l'ancienne : le gain d'espérance de vie mesure l'efficacité du traitement.

Une pratique courante consiste à actualiser les gains d'espérance de vie au même titre que des gains monétaires. Pourtant, contrairement à celle des valeurs monétaires, l'actualisation des espérances de vie n'a pas, pour le moment, de fondement théorique. Nous présenterons donc des gains d'espérance de vie non actualisés.

LES RESULTATS

Pour mettre en œuvre le modèle de simulation, il faut préciser l'effet des traitements à évaluer sur les paramètres lipidiques que sont le cholestérol total et le cholestérol HDL.

□ L'effet des traitements hypolipémiants sur les paramètres lipidiques

Nous nous intéressons aux hypercholestérolémies modérées, que nous définissons par un niveau de cholestérol total stabilisé, mais non corrigé par un régime approprié, inférieur à 300 mg/dl. Le seuil à partir duquel on peut parler d'hypercholestérolémie est fixé, selon les lipidologues, à 260, 250, voire 220 mg/dl.

Notre comparaison portera sur deux médicaments susceptibles de normaliser le taux de cholestérol total, la simvastatine et le ciprofibrate, pris chaque jour en une seule dose, de 20 mg/j pour la simvastatine et de 100 mg/j pour le ciprofibrate. Il faut encore préciser le type d'hypercholestérolémie envisagé, car on sait que les effets des traitements en dépendent : il s'agit de l'hypercholestérolémie pure, sans hypertriglycéridémie (type IIa au sens de Fredrickson), qui fait partie des indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché de chacun des deux médicaments.

Bien qu'aucun essai comparatif entre simvastatine et ciprofibrate dans les conditions retenues ne soit encore publié, on considère généralement que les fibrates sont moins efficaces que les statines sur le cholestérol total et le LDLC, mais plus efficaces sur le HDLC et les triglycérides^[21].

De nombreux essais thérapeutiques ont été réalisés sur la simvastatine ou sur le ciprofibrate, notamment pour mesurer les variations des paramètres lipidiques. Mais la dispersion des résultats est considérable, pour de multiples raisons. La conduite de l'essai joue bien entendu un rôle important : est-il randomisé, existe-t-il un groupe témoin ? Mais d'autres causes de dispersion, probablement encore plus importantes, tiennent à l'hétérogénéité des essais sur de nombreux paramètres identifiables, susceptibles d'influencer les résultats.

En premier lieu, les caractéristiques des populations traitées diffèrent, notamment par la localisation géographique, l'âge, le sexe et les niveaux des paramètres lipidiques. Ainsi, par exemple, les essais ne distinguent pas forcément l'hypercholestérolémie pure (type IIa) de l'hypercholestérolémie combinée (type IIb) et, même lorsque c'est le cas, le seuil d'hypertriglycéridémie, qui permet de les différencier, n'est pas toujours le même: c'est tantôt 1.5, tantôt 2 mmol/dl.

En second lieu, les doses de médicament peuvent varier en cours de traitement, en fonction du résultat obtenu sur chacun des patients de l'essai. C'est particulièrement le cas du traitement des hypercholestérolémies sévères, pour lesquelles les doses que nous avons retenues sont généralement insuffisantes.

En troisième lieu, la durée effective de traitement, au terme de laquelle les résultats sont fournis, peut varier dans des proportions considérables, de quelques semaines à plusieurs années. Or, rien ne prouve que les modifications des paramètres lipidiques observées à court terme soient stables à long terme, pour différentes raisons qu'il n'est pas facile d'élucider. Prenons l'exemple de la cholestyramine administrée à la dose de 24 g par jour. Selon certains essais récents à court terme, le taux de cholestérol total diminuerait de 15 à 20 %^[21]. Pourtant le grand essai du LRCP^[3,4] n'obtient au bout de 7 ans qu'une diminution moyenne de 8 % du groupe traité comparé au groupe placebo. La modestie de ce résultat peut provenir, selon les auteurs, d'une diminution de l'observance de la prescription ou d'une érosion de l'efficacité du médicament à long terme.

En ce qui concerne la simvastatine, les essais publiés ou rapportés dans la littérature sont beaucoup plus nombreux à dose variable, de 10 à 40, voire 80 mg/j, qu'à dose constante de 20 mg/j, et ne distinguent généralement pas les deux catégories d'hypercholestérolémie. A la dose de 20 mg/j sur toute la durée du traitement, la baisse du cholestérol total enregistrée à court terme n'est pas très dispersée, autour de 27 %^[21]. Mais la modification du HDLC est très variable. Elle peut être faible^[33] ou même non significative à la dose unique de 40 mg/j en cas d'hypercholestérolémie pure^[34]. Mais elle peut atteindre et même dépasser 10 %^[21,35].

Le ciprofibrate est un médicament plus ancien, ce qui explique que des résultats d'essais à long terme soient maintenant disponibles. Les essais à court terme à la dose unique de 100 mg/j enregistrent une baisse de cholestérol total là encore peu dispersée, de l'ordre de 20 % en cas d'hypercholestérolémie primaire, que le type IIa soit distingué^[36,37] ou non^[38,39]. La variabilité est là encore beaucoup plus grande pour le HDLC. La hausse observée est significative, que le type IIa soit distingué ou non. A court terme et à la dose de 100 mg/j, elle varie entre 10 et 20 %^[36,37,38,39].

Les essais à long terme sont généralement réalisés en ouvert, ce qui diminue leur fiabilité. Ceux dont on dispose pour le ciprofibrate à 100 mg/j montrent que son efficacité sur les paramètres lipidiques ne diminuerait pas et même s'améliorerait^[40]. Un essai multicentrique français réalisé auprès de 2 000 patients traités en médecine générale, et atteints d'hypercholestérolémie modérée, en est à sa quatrième année d'expérimentation. Les résultats à deux ans ont été publiés^[41] et indiquent une diminution du taux du cholestérol total de 21 % dans les deux catégories d'hypercholestérolémie primaire, ainsi qu'une augmentation du HDLC de 16 % en type IIa et de 20 % en type IIb.

□ Les hypothèses de travail

Rappelons que notre objectif est de comparer l'efficacité de deux médicaments dans des conditions précises d'utilisation: il s'agit du traitement à long terme d'hypercholestérolémies pures modérées, par la prise unique quotidienne de 20 mg de simvastatine ou de 100 mg de ciprofibrate. Or, les essais thérapeutiques disponibles aujourd'hui ne peuvent pas fournir d'évaluation précise en ce qui concerne la modification à long terme des paramètres lipidiques engendrée par ces deux traitements, dans les conditions que nous avons retenues. Cela tient au nombre considérable de paramètres à contrôler et au faible recul dont on dispose pour la simvastatine.

C'est pourquoi nous formulerons des hypothèses de travail, en nous inspirant, par souci d'homogénéité, des résultats à court terme obtenus respectivement par la simvastatine et le ciprofibrate, dans les conditions les plus voisines possibles de celles que nous avons fixées. Nous

supposons que ces résultats sont maintenus sur toute la durée du traitement : il s'agit-là encore d'une hypothèse de travail, puisque les essais à long terme ont montré que l'observance du traitement avait tendance à diminuer au cours du temps : dans l'étude de Helsinki par exemple, 30 % des personnes traitées ont interrompu leur traitement au cours des 5 années d'expérimentation.

Nos hypothèses de travail sont les suivantes :

- le traitement A (TA) diminue le taux de cholestérol total de 27 % et augmente le taux de HDLC d'une proportion comprise entre 5 et 15 %,
- le traitement B (TB) diminue le CT de 20 % et l'augmentation du HDLC est comprise entre 10 et 20 %.

Prenons l'exemple d'un individu asymptomatique français, de sexe masculin, atteint d'hypercholestérolémie de type IIa. Nous supposons qu'un régime alimentaire approprié a stabilisé, mais non corrigé, son taux de cholestérol total, qui se maintient à 280 mg/dl. Nous supposons en outre que le taux de HDLC se situe à 40 mg/dl, valeur inférieure à la moyenne, qui est de l'ordre de 47 mg/dl, et que les autres facteurs de risque sont aux niveaux moyens français du sexe et de l'âge considérés. On envisage alternativement pour cet individu deux thérapies médicamenteuses, le traitement A et le traitement B, qu'il est susceptible de suivre sur sa durée de vie.

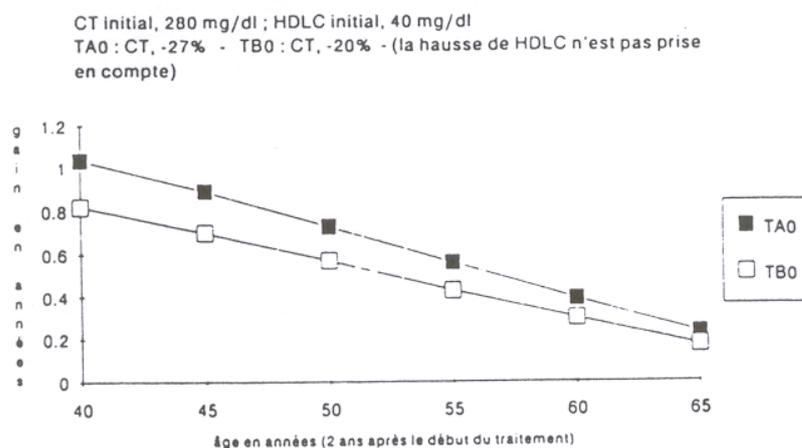
Dans les hypothèses retenues, le taux initial de cholestérol total passe de 280 mg/dl à 204.4 mg/dl sous l'effet du traitement A, et à 224 mg/dl sous l'effet du traitement B. Le taux initial de HDLC de 40 mg/dl prend une valeur comprise entre 42 et 46 mg/dl pour le traitement A, et entre 44 et 48 mg/dl pour le traitement B.

- Les comparaisons d'efficacité

A titre d'exemple, nous avons retenu un coefficient de spécificité française égal à 0.5. Les figures 2 et 3 ci-dessous représentent les gains d'espérance de vie (sans actualisation), en fonction de l'âge au moment où l'efficacité du traitement commence à être prise en compte, c'est-à-dire 2 ans après le début du traitement. l'âge au début du traitement est donc ici compris entre 38 et 63 ans.

On suppose dans un premier temps que l'efficacité des traitements ne dépend que de la baisse du cholestérol total (figure 2). Observons d'abord que l'efficacité augmente sensiblement lorsque le traitement est commencé plus tôt.

Figure 2 : Gains d'espérance de vie (non actualisés)

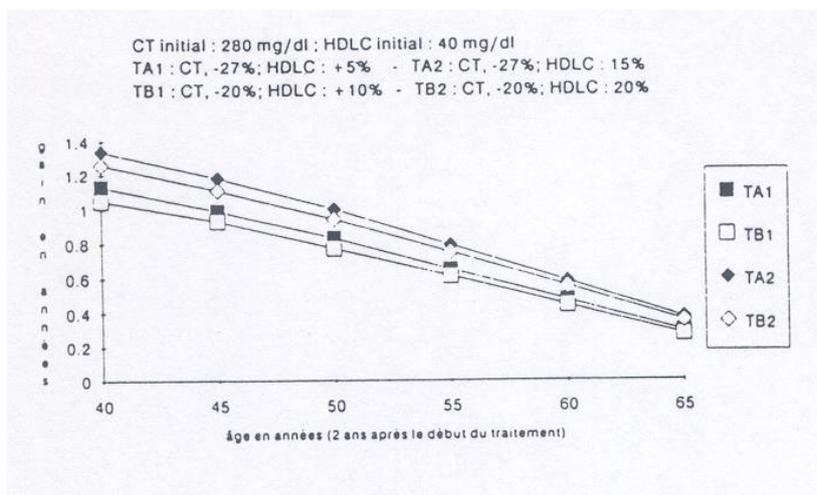


L'efficacité du traitement A est toujours nettement supérieure à celle du traitement B, dans une proportion comprise entre 25 et 35 % selon l'âge. Si par exemple il est entrepris à 43 ans, le traitement A augmente l'espérance de vie de l'ordre de 10 mois et demi et le traitement B de 8 mois et demi.

On suppose maintenant que l'efficacité des traitements dépend aussi de la hausse du HDLC, comprise entre 5 % (TA1) et 15 % (TA2) sous l'effet du traitement A, et entre 10 % (TB1) et 20 % (TB2) sous l'effet du traitement B. Sur la figure 3, l'efficacité du traitement A (TA) est comprise entre celles des traitements TA1 et TA2 ; de même, celle du traitement B (TB) est comprise entre celles des traitements TB1 et TB2.

Dans tous les cas, la prise en compte du HDLC améliore nettement l'efficacité du traitement, mais dans des proportions supérieures pour le traitement B. Lorsque par exemple le traitement débute à 43 ans, l'augmentation de l'efficacité est comprise entre 11 % et 33 % pour le traitement A, et entre 33 et 59 % pour le traitement B.

Figure 3 : Gains d'espérance de vie (non actualisés)



La figure 3 montre que les deux traitements présentent des efficacités assez voisines et que, quel que soit l'âge au début du traitement, les intervalles d'efficacité se recoupent. On constate par exemple que, si le traitement débute à 43 ans, le gain d'espérance de vie se situe entre 12 et 14 mois pour le traitement A et entre 11 et un peu plus de 13 mois pour le traitement B.

DISCUSSION

Comme tous les modèles de simulation, notre modèle d'efficacité s'appuie sur un jeu complexe d'hypothèses, que nous avons explicitées. Il permet donc d'estimer l'impact de modifications des taux de cholestérol total et de HDLC sur l'espérance de vie, dans la mesure où ces hypothèses sont vérifiées.

La comparaison de nos résultats avec ceux des études publiées sur le même sujet est difficile, car nous avons voulu tenir compte à la fois de la spécificité française et de l'influence du HDLC sur les risques coronariens. Dans ces conditions, c'est probablement l'étude allemande PROCAM qui constitue la référence la plus intéressante, car la population observée est proche de la population française et les deux paramètres CT et HDLC sont intégrés dans le calcul des fonctions de risque coronarien^[19]. Ces fonctions ne sont pas encore publiées, mais elles ont été utilisées dans une étude

récente visant à extrapoler les résultats de l'étude de Helsinki à la population masculine française^[30]. Cette étude propose une méthode d'estimation du risque coronarien encouru par une population donnée, prise dans son ensemble, à partir des niveaux moyens des facteurs de risque. Les auteurs montrent que la fonction de risque individuel calculée dans le cadre de l'étude PROCAM ne peut pas être utilisée directement : le risque global est beaucoup plus important que le risque individuel calculé à partir des niveaux moyens des facteurs de risque, compte tenu de la forme de la distribution des facteurs de risque autour de leur moyenne arithmétique.

Par exemple, le risque d'accident coronarien à 5 ans d'un homme présentant les caractéristiques moyennes du groupe de contrôle de l'étude de Helsinki (au moment où commence le traitement par gemfibrozil, c'est-à-dire après plusieurs semaines de régime alimentaire approprié), est estimé à partir de l'étude allemande à 2.0 %. Tandis que la proportion d'accidents coronariens observés sur l'ensemble du groupe atteignait 4.1 %. Dans les mêmes conditions, le risque individuel à 8 ans calculé à Framingham s'élève à 10.2 % et le risque à 5 ans que nous avons estimé sur la base d'un coefficient de spécificité française égal à 0.5 atteint 2.8 %. Notons que la correction par le niveau de HDLC ne joue ici presque aucun rôle, puisqu'il se situe à 47.6 mg/dl, valeur proche de celle pour laquelle le coefficient multiplicateur vaut 1, à l'âge de référence de 47 ans. La comparaison de ces trois niveaux de risque montre que celui que nous avons obtenu est encore supérieur à celui que fournit l'étude allemande. On peut y voir l'effet d'une définition plus restrictive du risque coronarien.

En ce qui concerne l'influence propre du HDLC, il faudrait attendre la publication de l'ensemble des résultats de l'étude PROCAM pour faire une comparaison plus complète. Mais, d'après l'étude française déjà citée^[30], une augmentation du HDLC moyen de 10 % (+ 4.4 mg/dl) sur la population de référence (hommes français âgés de 45 à 65 ans obéissant aux mêmes critères d'éligibilité que la population de Helsinki) entraînerait une diminution du risque de 20 % sur l'ensemble de la population. Or, dans les mêmes conditions, notre estimation de la diminution du risque individuel atteint 13 %, valeur qui pourrait s'appliquer à toute une population, en supposant par exemple une augmentation uniforme du HDLC de 4.4 mg/dl. La comparaison de ces deux taux pourrait indiquer que l'impact du HDLC est plus important dans l'étude PROCAM que celui que nous avons supposé.

Enfin, selon l'étude française, le risque coronarien à 5 ans dans la population de référence reste constant pour toute combinaison linéaire des valeurs moyennes des paramètres lipidiques (exprimées en mg/dl) satisfaisant l'équation :

$$0.0106 \times CT - 0.0707 \times HDLC = \text{constante}$$

Cette relation permet notamment de comparer les efficacités de différents traitements hypolipémiants sur la population française de référence, en terme de diminution du risque coronarien, lorsqu'on connaît leurs effets sur les valeurs moyennes des paramètres lipidiques.

Ainsi, un traitement TA caractérisé par une baisse de 27 % du CT moyen et une hausse du HDLC moyen comprise entre 5 % et 15 %, diminuerait le risque coronarien autant qu'un traitement qui abaisserait le CT moyen de 20 % et qui augmenterait le HDLC moyen de 13 % à 23 %. La comparaison avec un traitement TB, qui diminuerait le niveau moyen de cholestérol total de 20 % en augmentant le HDLC de 10 à 20 %, montre que les efficacités des deux traitements se recourent largement. Bien que ces résultats ne soient pas directement comparables aux nôtres, puisque nous travaillons sur des risques individuels, les conclusions sont convergentes.

CONCLUSION

Il faut insister sur le fait qu'un modèle de simulation repose sur un jeu complexe d'hypothèses, dont certaines sont plus fragiles que d'autres. Et ses résultats ont la validité des hypothèses à partir desquelles ils ont été obtenus. On peut distinguer trois niveaux essentiels d'incertitude, qui portent sur :

- les effets des médicaments à long terme sur les taux de lipoprotéine,
- les spécificités de la population pour laquelle le modèle est construit, en termes de risque de cardiopathie ischémique,
- l'intégration du rôle protecteur du HDL cholestérol.

En premier lieu, les effets à long terme des médicaments hypolipémiants sur les taux de lipoprotéine sont mal connus. En effet, les essais thérapeutiques à long terme sur une population suffisamment nombreuse sont rares, compte tenu de leur coût et de la rapidité de l'innovation pharmaceutique ; cette incertitude irréductible justifie à elle seule le recours à des modèles de simulation susceptibles de fonctionner sous différentes hypothèses. De plus, l'observance de la médication à long terme est une autre source d'aléa.

En second lieu, l'exportation des fonctions de risque à une autre population que celle sur laquelle elles ont été calculées est très problématique, compte tenu de la variabilité des risques coronariens en fonction de la localisation géographique. Si on connaît, sur une population donnée, la fréquence des accidents coronariens et les niveaux moyens des facteurs de risque, on peut tenter d'importer des fonctions de risque au niveau collectif, c'est-à-dire pour la population prise dans son ensemble^[30]. Mais, compte tenu de la non-linéarité des fonctions de risque, cela ne résout pas le problème posé par l'importation des fonctions de risque individuel.

En troisième lieu, et c'est peut-être le plus important, puisque l'évaluation des risques relatifs en dépend, il paraît peu réaliste aujourd'hui de ne pas intégrer dans les modèles de simulation l'influence du cholestérol haute densité, même si pour l'instant cela ne peut se faire qu'au prix d'hypothèses encore fragiles. C'est ce qu'indiquent nos propres résultats et les différentes études réalisées sur ce sujet. Ainsi, selon l'application récente du modèle PROCAM adapté à une partie de la population masculine française, une augmentation du HDLC moyen de 4.5 mg/dl serait aussi bénéfique qu'une diminution du CT moyen de 30 mg/dl^[30]. En d'autres termes, à partir de taux moyens initiaux respectivement égaux à 45 mg/dl et à 300 mg/dl, une augmentation du HDLC de 10 % équivaldrait à une diminution du cholestérol total de 10 %.

Quant à notre modèle, il se peut qu'il sous-estime l'effet protecteur du HDLC puisque des corrections de risque plus importantes auraient pu être choisies. L'intérêt de prendre en compte le HDLC pour améliorer l'évaluation de l'efficacité thérapeutique d'un traitement hypolipémiant n'en est que renforcé.

BIBLIOGRAPHIE

1 - FRICK M.H. et alii, "Helsinki Heart Study : Primary Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-aged Men with Dyslipidemia", *The New England Journal of Medicine*, vol. 317, 1987.

2 - MANNINEN V. et alii, "Lipid Alterations and Decline in the Incidence of Coronary Heart Disease in the Helsinki Heart Study", *JAMA* vol. 2ro, n° 5, 1988.

- 3 - Lipid Research Clinics Program, "The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results, I: Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease", JAMA vol. 251, n° 3, 1984.
- 4 - Lipid Research Clinics Program, "The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results, II: The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering", JAMA vol. 251, n° 3, 1984.
- 5 - KINOSIAN B.P., EISENBERG J.M., "Cutting into Cholesterol", JAMA vol. 259, n° 15, pp. 2249-2254.
- 6 - MARTENS L.L. et alii, "Cost-effectiveness of Cholesterol Lowering Therapy in the Netherlands: Simvastatin versus Cholestyramine", The American Journal of Medicine, vol. 87, 1989, 4A 54S-4A 58S.
- 7 - TRUETT J., CORNFIELD J., KANNEL W.B., "A Multivariate Analysis of the Risk of Coronary Heart Disease in Framingham", J. Chron. Dis., vol. 20, 1967, pp. 511-524.
- 8 - GORDON T., CASTELLI W.P., HJORTLAND M.C., KANNEL W.B., DA WBERT T.R., "High Density Lipoprotein as a Protective Factor against Coronary Heart Disease. The Framingham Study", The American Journal of Medicine, vol. 62, 1977, pp. 707-714.
- 9 - ABBOTT R.D., GARRISON R.J., WILSON P.W., CASTELLI W.P., "Coronary Heart Disease Risk: the Importance of Joint Relationships among Cholesterol Levels in Individual Lipoprotein Classes", Preventive Medicine, vol. 11, 1982, pp. 131-141.
- 10 - KANNEL W.B., "Cholesterol and Risk of Coronary Heart Disease and Mortality in Men, Clinical Chemistry, vol. 34, n° 8, 1988, pp. 53-59.
- 11 - WILSON P.W.F., "Importance of Lipid Fractions for Coronary Morbidity and Mortality", Communication au Colloque "Cholestérol et Prévention", Paris, 1990.
- 12 - WILSON P.W.F., CASTELLI W.P., KANNEL W.B., "Coronary Risk Prediction in Adults, The Framingham Heart Study", American Journal of Cardiology, vol. 59, 1987, 91G-94G.
- 13 - CASTELLI W.P., GARRISON R.J., WILSON P.W.F., ABBOTT R.D., KALOUSDIAN S., KANNEL W.B., "Incidence of Coronary Heart Disease and Lipoprotein Cholesterol Levels, The Framingham Study", JAMA vol. 256, n° 20, 1986, pp. 2835-2838.
- 14 - GORDON T., KANNEL W.B., "Multiple Risk Functions for Predicting Coronary Heart Disease : the Concept, Accuracy and Application", American Heart Journal, 1982, pp. 1031-1039.
- 15 - WILSON P.W.F., ABBOTT R.D., CASTELLI W.P., "High Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality, The Framingham Heart Study", Arteriosclerosis, vol. B, n° 6, 1988, pp. 737-741.
- 16 - JACOBS D.R., MEBANE I.L., BANGDIWALA S.I., CRIQUI M.H., TYROLER H.A., "High Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease Mortality in Men and Women : the Follow-up Study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study", American Journal of Epidemiology, vol. 131, n° 1, pp. 32-37.
- 17 - JACQUESON A., RICHARD J.L., DUCIMETIERE P., WARNET J.M., CLAUDE J.R., "High Density Lipoprotein Cholesterol and Alcohol Consumption in a French Male Population", Atherosclerosis, vol. 48, 1983, pp. 131-138.
- 18 - MILLER N.E. et alii, "The Tromso Heart Study", The Lancet, 1977, pp. 965-968.
- 19 - SCHULTE H., ASSMAN G., "Ergebnisse der Prospektive Cardiovascular Münster (PROCAM)- Study", Sozial und Preventivmedizin, vol. 33, 1988, pp. 32-36.
- 20 - Bilans de santé de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, 1986.
- 21 - WALKER J.F., SHAPIRO D.R., "Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors as Monotherapy in the Treatment of Hypercholesterolemia", The American Journal of Cardiology, vol. 65, 1990, 19F-22F.
- 22 - ABBOTT R.D., MC GEE D., "The Framingham Study, Section 37 : the Probability of Developing Certain Cardiovascular Diseases in 8 years at Specified Values of some Characteristics", NIH Publication n° 87-2284, Public Health Service, Bethesda, Maryland, 1987.

- 23 - RICHARD J.L., "Les facteurs de risque coronarien, le paradoxe français", Archives des maladies du coeur, n° spécial, 1987, pp. 17-21.
- 24 - RICHARD J.L., DUCIMETIERE P., CAMBIEN F., "Estimation de la mortalité et de la morbidité coronariennes en France à partir de données épidémiologiques", Archives des maladies du cœur, n° 2, 1979, pp. 210-217.
- 25 - DUCIMETIERE P., BINGHAM A., "Evolution comparée de la mortalité cardio-vasculaire en France et aux USA depuis 1968", Athérosclérose, vol. 36, n 3,1986, pp. 8..1-91.
- 26 - DUCIMETIERE P., RICHARD J., CLAUDE J.R., WARNET J.M., Les cardiopathies ischémiques. Incidence et facteurs de risque, Les éditions INSERM, 1981.
- 27 - Les collections de l'INSEE, série D, n° 131, 1989.
- 28 - LE PEN C., LEVY E., "Le coût des maladies liées au cholestérol", Projections : Santé au futur, 1990.
- 29 - TAYLOR W.C., PASS T.M., SHEPARD D.S., KOMAROFFA.L., "Cholesterol Reduction and Life Expectancy", Annals of Internai Medicine, vol. 1(X5, 1987 , pp. 605-614.
- 30 - FAGNANI F., SEVERO C., "Validating the Extrapolation of a Model for Cholesterolemia Related Events: from the Helsinki Heart Study to France", Health Policv, n° 15,1990, pp. 13-23.
- 31 - CUPPLES L., D'AGOSTINO R., "The Framingham Study, Section 35 : Survival Following Initial Cardiovascular Events (30 Year Follow-up)", NIH Publication n° 88-2969, Public Health Service, Bethesda, Maryland, 1988.
- 32 - SORLIE P., "Section 32. Cardiovascular Disease and Death Following Myocardial Infarction and Angina Pectoris", in: KANNE W.B., GORDON T., (eds), The Framinham Stud : An Epidemiological Investigation of cardiovascular Disease, DHEW pub. N° (NIH) 77-1247, Public Health Service, Bethesda, Maryland, 1977.
- 33 - SIRTORI C.R. et alii, "Italian Simvastatin Study", Atherosclerosis VIII, 1989, pp. 781-784.
- 34 - JACOTOT B., ROUFFY J. et alii, "Efficacy and Safety of Simvastatin (Alone or in Association with Cholestyramine). A One Year Study in 66 Patients with Type II Hypercholesterolemia", Eurooean Heart Journal, vol. II,1990, pp. 149-155.
- 35 - MOLGAARD J., VON SCHENCK H. OLSSON A.G., "Effects of Simvastatin on Plasma Lipid, Lipoprotein and Apolipoprotein Concentrations in Hypercholesterolemia", European Heart Journal, vol. 9, 1988, pp. 541-551.
- 36 - ROUFFY J. et alii, "Evaluation comparative des effets du ciprofibrate et du fénofibrate sur les lipides, lipoprotéines et apoprotéines A et B", Atherosclerosis, n° 54, 1985, pp. 273-281.
- 37 - OLSSON A.G., ORÖ L., "Dose-response Study of the Effect of Ciprofibrate on Serum Lipoprotein Concentrations in Hypercholesterolemia", Atherosclerosis, n° 42,1982, pp. 229-243.
- 38 - DA VIGNON J. et alii, "The Use of Ciprofibrate in the Treatment of Familial Hyperlipidemias". Elsevier Biomedical Press B.V., Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis, 1982, pp. 213-221.
- 39 - ILLINGWORTH D.R. et alii, "Ciprofibrate in the Therary of Type II Hypercholesterolemia : A Double Blind Trial", Atherosclerosis, n° 44, 1982, pp. 211-221.
- 40 - DAIROU F. TRUFFERT J., BRUCKERT E., DE GENNES J.L., "Long Term Treatment with Ciprofibrate", Atherosclerosis VIII, 1989, pp. 751- 756.
- 41 - JACOTOT B., "Résultats sur 2 ans de l'étude au long cours de l'action du ciprofibrate sur le cholestérol et les triglycérides", JAMA suppl. janv. 1990, pp. 21-23.