

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 juin 2020

Par **Nicolas MARCAUD**

Né le 25 juin 1991 à Paris (75)

Que doit-on penser de la déprescription des statines ?

Thèse dirigée par Marie-Laure LAROCHE

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

M^{me} le Professeur Marie-Laure LAROCHE

M^{me} le Professeur Catherine FAGNERE

M^{me} Lénaïc MAZE, Docteur en médecine

M. Jacques FARGES, Pharmacien d'officine

Président

Directrice

Juge

Membre invité

Membre invité

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 juin 2020

Par **Nicolas MARCAUD**

Né(e) le 25 juin 1991 à Paris

Que doit-on penser de la déprescription des statines ?

Thèse dirigée par Marie-Laure LAROCHE

Examineurs :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

M^{me} la Professeure Marie-Laure LAROCHE

M^{me} la Professeure Catherine FAGNERE

M^{me} Lénaïc MAZE, Docteure en médecine

M. Jacques FARGES, Pharmacien d'officine

Président

Directrice

Juge

Membre invité

Membre invité



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTÉCHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MCU-P DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTÉCHNIE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CÉRAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde	MICROBIOLOGIE (01.09.2018 au 31.08.2020)
------------------------	---

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(01.09.2019 au 31.08.2020)

PROFESSEURS ÉMÉRITES :

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

Remerciements

À Monsieur le Professeur Franck SAINT-MARCOUX,

Pour la qualité des enseignements que vous m'avez apportés lors de ma formation universitaire,

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse,

Pour le temps que vous accorderez à mon travail,

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

À ma directrice de thèse, Madame la Professeure Marie-Laure LAROCHE,

Pour m'avoir accordé votre confiance en dirigeant mes travaux de thèse,

Pour le temps et l'implication vous avez consacré à mon travail,

Pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez transmis,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Madame la Professeure Catherine FAGNERE,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse et à l'intérêt que vous porterez à mon travail,

Pour la qualité des enseignements que vous m'avez donnés tout au long de mon cursus universitaire,

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

À Madame la Docteure Lénaïc MAZE,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Pour l'intérêt que tu porteras à mon travail,

Trouve ici mes sincères remerciements.

À Monsieur Jacques FARGES,

Pour m'avoir accueilli chaleureusement dans votre pharmacie,

Pour m'avoir apporté les connaissances et l'envie de pratiquer le métier de pharmacien d'officine,

Pour avoir accepté de participer à ce jury et pour l'intérêt que vous trouverez à mon travail.

Veillez recevoir ici mes plus sincères remerciements et le témoignage de mon profond respect.

À ma mamie Babet, pour l'amour et la joie que tu nous as apportés tout au long de ta vie et pour ta bonne humeur. Je pense chaque jour à toi et je te dédie ce travail.

À mes papis Henri et Michel, partis trop tôt.

À ma maman, pour ton éternel soutien, ton amour, ta bienveillance et toutes les choses que tu as faites pour moi. Je sais que cette thèse a été une épreuve particulière (tout comme beaucoup d'autres moments) mais ça y est, j'y suis arrivé !

À Alice, pour tous ces moments de complicités et de confessions que l'on partage chaque fois que l'on est ensemble. Merci d'être à mes côtés et de m'avoir aidé à trouver ce sujet de thèse.

À ma Clarouche, partie loin pour découvrir le monde, pour ces moments de rigolade que l'on partage ensemble. Ta présence me manque chaque jour et je pense tous les jours à toi.

À mon papa, pour m'avoir donné la chance de faire ces études.

À Rudy alias DJ saucisse, pour tes mix qui ont enflammé la croule et les parties de pétanques endiablées.

À Jules, mon neveu adoré.

À ma mamie Monique, pour l'amour que tu m'apportes.

À Jocelyne, pour m'avoir accueilli dans votre pharmacie et pour la confiance que m'avez accordée dès le premier jour. Merci d'avoir partagé vos connaissances du métier médical et merci de votre soutien tout au long de mes travaux.

À ma marraine Christine et à mon parrain José pour leur soutien.

À toutes mes tantes, tous mes oncles, toutes mes cousines et tous mes cousins, nos retrouvailles sont toujours des moments de joie très importants pour moi. Merci pour tout ce que vous m'avez donné.

À Yvoch', à tous ces moments particuliers vécus ensemble depuis le lycée. Mais le meilleur reste à venir. Merci de ta présence et de ton amitié.

À Hadrien, aux nombreuses choses que l'on a partagées et que l'on partagera encore ensemble.

À Annie et Charlotte pour votre aide précieuse.

À tous mes copains de la fac, Antho, Div, Berle, Chloé, Cib, Tiphaine, Chaniol, Marjo, Delphine, P-F, J-P, Braje, Alex, Dart, Gougis, pour ces années que l'on a passées ensemble. J'espère pouvoir en passer encore beaucoup d'autres avec vous.

À tous mes Peyreleladois, Vince, Zoz, Anton, Mat, Sylvain et nombreuses autres personnes qui m'ont offert des moments de joie.

Aux facteurs perchés.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants	5
Remerciements	8
Droits d'auteurs	10
Table des matières.....	11
Liste des abréviations	14
Table des illustrations	17
Table des tableaux.....	18
Introduction.....	19
I. Les statines	20
I.1. Historique.....	20
I.2. Rappel sur la synthèse du cholestérol	21
I.2.1. Étapes de synthèse.....	22
I.2.1.1. Formation du mévalonate	22
I.2.1.2. Formation des unités isoprène actives.....	23
I.2.1.3. Formation du cholestérol	24
I.2.2. Régulation	24
I.2.2.1. Régulation à court terme	24
I.2.2.2. Régulation à long terme.....	25
I.3. Rappel physiopathologique	26
I.3.1. Les acteurs du transport du cholestérol.....	26
I.3.2. Le métabolisme des lipoprotéines	27
I.3.2.1. Métabolisme entéro-hépatique : formation des chylomicrons	27
I.3.2.2. Synthèse hépatique des lipoprotéines : formation des VLDL et LDL	28
I.3.2.3. Retour du cholestérol vers le foie : rôle des HDL.....	29
I.3.3. Constitution des plaques d'athérome	30
I.3.4. Les dyslipidémies	32
I.3.4.1. Les dyslipidémies primaires.....	32
I.3.4.2. Les dyslipidémies secondaires.....	34
I.4. Les statines présentes sur le marché français.....	34
I.5. Pharmacodynamie des statines	35
I.6. Caractéristiques pharmacocinétiques	38
I.6.1. Absorption	38
I.6.2. Distribution.....	38
I.6.3. Métabolisme	39
I.6.4. Élimination	39
I.7. Effets indésirables	39
I.7.1. Effets indésirables répertoriés selon les Résumés Caractéristiques des Produits.....	39
I.7.2. Complication musculaire	39
I.7.3. Perturbation du bilan hépatique	41
I.7.4. Effet diabétogène	41
I.8. Indications.....	44
II. La personne âgée	45

II.1.	Vieillesse et implication physiopathologique	45
II.1.1.	Définition du vieillissement selon l’OMS	45
II.1.2.	Les différents critères à prendre en compte chez la personne âgée	46
II.2.	La prévention	48
II.2.1.	Primaire	48
II.2.2.	Secondaire	49
II.2.3.	Tertiaire.....	49
II.2.4.	La place de la prévention chez la personne âgée.....	49
II.3.	Les pathologies associées à la vieillesse	49
II.3.1.	La maladie d’Alzheimer	50
II.3.2.	Troubles neuropsychiatriques.....	50
II.3.3.	Autres troubles	51
II.3.3.1.	Trouble de la marche et de l’équilibre, chutes	51
II.3.3.2.	Dénutrition.....	51
II.3.3.3.	Arthrose et ostéoporose	52
II.3.3.4.	Syndrome d’immobilité.....	52
II.4.	Les problématiques cardiovasculaires	52
II.4.1.	Les chiffres	52
II.4.2.	Les maladies cardiovasculaires	53
II.4.3.	Les facteurs de risque cardiovasculaire	54
II.4.4.	Évaluation du risque cardiovasculaire	56
II.4.5.	La place des statines et leurs recommandations	58
II.5.	Troubles musculaires du sujet âgé	63
II.5.1.	Bref rappel physiologique du muscle	63
II.5.2.	Sarcopénie	64
II.6.	Diabète chez le sujet âgé	65
II.6.1.	Le diabète en chiffre.....	65
II.6.2.	Caractéristiques physiologiques du diabète chez le sujet âgé	65
II.6.3.	Les complications liées à l’âge	66
III.	La déprescription.....	67
III.1.	Contexte	67
III.2.	L’iatrogénie médicamenteuse.....	67
III.3.	Prescriptions potentiellement inappropriées (PPI)	68
III.4.	Qu’est-ce que la déprescription ?	69
III.4.1.	Indication de la déprescription	69
III.4.2.	Avantages.....	70
III.4.3.	Risques.....	71
III.4.4.	Les obstacles liés à la déprescription	71
III.5.	L’acte de déprescription.....	72
III.6.	Les outils pour la réévaluation des traitements.....	73
III.6.1.	Les logiciels des professionnels de santé	73
III.6.2.	Les critères	73
III.6.2.1.	Les critères explicites.....	73
III.6.2.1.1.	Les critères Beers	73
III.6.2.1.2.	La liste Laroche	74
III.6.2.1.3.	Les listes START/STOPP	74
III.6.2.2.	Les critères implicites.....	74
III.6.2.2.1.	Le Medication Appropriateness Index.....	74

III.6.2.3. Le Programme Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA)	75
III.7. Les organisations de promotion de la déprescription	75
III.7.1. Au Canada	76
III.7.2. Aux États-Unis	78
III.7.3. En Angleterre	79
III.7.4. En Australie	80
III.7.5. En France	80
III.8. Déprescription des statines chez le sujet âgé	81
III.8.1. Efficacité de la prescription des statines chez les personnes âgées	81
III.8.2. Efficacité de l'arrêt des statines chez les personnes âgées	82
III.8.3. Les raisons d'un arrêt des statines	84
III.8.4. Informations pouvant être mises à disposition du patient	85
III.8.5. Algorithmes proposés	86
III.8.5.1. Algorithme pour la déprescription d'une statine chez le patient âgé de plus de 75 ans	86
III.8.5.2. Prise en charge des troubles musculaires	86
III.8.5.3. Prise en charge des troubles hépatiques	87
III.9. Rôle du pharmacien dans la déprescription	88
III.10. Approches non médicamenteuses	90
Conclusion	93
Références bibliographiques	95
Annexes	103
Annexe 1. Les différents effets indésirables référencés selon le Résumé Caractéristique du Produit pour chacune des statines	104
Annexe 2. Indications issues des Résumés des Caractéristiques des Produit	106
Annexe 3. Table de SCORE	107
Annexe 4. Algorithmes	108
1) Algorithme de déprescription des IPP	108
2) Algorithme de déprescription des antihyperglycémiant	109
3) Algorithme de déprescription des agonistes des récepteurs de benzodiazépine	110
Annexe 5. Exemple de cas sur MEDSTOPPER.com	111
Annexe 6. Données de l'étude "Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness"	112
Annexe 7. Algorithme proposé pour la déprescription des statines	113
1) Prise en charge de la déprescription des statines	113
2) Prise en charge des troubles musculaires	114
3) Prise en charge des troubles hépatiques	115
Serment De Galien	116

Liste des abréviations

ACAT : Acyl-CoA-cholestérol-Acyl Transferase
ACC : American College of Cardiology
Acetyl-CoA : Acétyl-Coenzyme A
ADeN : Australian Desprescribing Research Network
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AG : Acide Gras
AGS : American Geriatrics Society
AHA : American Heart Association
ALAT : Alanine Amino-Transferase
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMP : Adenosine Monophosphate
Apo : Apolipoprotéine
ASAT : Aspartate Amino-Transferase
ATP : Adenosine Triphosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CETP : Protéine de transfert des esters du cholestérol
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPhO : Chief Pharmaceutical Officer
CPK : Créatine Phosphokinase
CRP : Protéine C Reactive
CYP : Cytochrome P
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DT2 : Diabète de Type 2
EAS : Société Européenne d'Athérosclérose
EDeN : English Deprescribing Research Network
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
ESC : Société Européenne de Cardiologie
FPP : Farnesyl-Pyrophosphate
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1
GPP : Geranyl-Pyrophosphate

HAS : Haute Autorité de Santé
HDL : High Density Lipoprotein
HDL-c : HDL-Cholestérol
HMG-CoA : 3-Hydroxy-3-Méthylglutaryl-Coenzyme A
HTA : Hypertension Artérielle
IDL : Intermediate Density Lipoprotein
IDM : Infarctus Du Myocarde
IL6 : Interleukine 6
IMC : Indice de Masse Corporelle
IPP : Isopentenyl Pyrophosphate
IRB : Institut de Recherche Bruyère
JUPITER : Justification for the Use of statins in Prevention – an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LCAT : Lécithine-cholestérol acyltransférase
LDL : Low Density Lipoprotein
LDL-c : LDL-Cholestérol
LP : Libération Prolongée
LPL : Lipoprotéine Lipase
MAI : Medication Appropriateness Index
MCV : Maladie Cardio-Vasculaire
MG : Monoglycéride
NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate
NICE : National Institute of Health and Care Excellence
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCE : Pooled Cohort Equation
PLPT : Protéine plasmatique de transfert des phospholipides
PPI : Prescription Potentiellement Inappropriées
PMSA : Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé
PROSPER : Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
R.A.D.I.O : Réseau d'Aide à la Déprescription Interprofessionnel pour Omnipraticiens
RCP : Résumé des caractéristiques du/des produit(s)
RCV : Risque Cardio-Vasculaire
R-LDL : Récepteur aux LDL

SAGA : Statine Au Grand Age

SCORE : Systematic Coronary Risk Evaluation

SPARCL : Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

START : Screening Tool to Alert to Right Treatment

STOPP : Screening Tool of Older Person's Prescription

TG : Triglycéride

USDeN : United-State Deprescribing Research Network

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

WOSCOPS : the West Of Scotland Coronary Prevention Study

Table des illustrations

Figure 1 : Les différentes molécules de statine en France	21
Figure 2 : Le cholestérol.....	22
Figure 3 : Formation du mévalonate	22
Figure 4 : Formation de l'isopenténylpyrophosphate (IPP)	23
Figure 5 : Formation du squalène	23
Figure 6 : Etape finale, la formation du cholestérol	24
Figure 7 : Régulation par rétro-inhibition et interconversion	25
Figure 8 : Régulation à long terme.....	26
Figure 9 : Transport et métabolisme des lipoprotéines	27
Figure 10 : Composition de la paroi des vaisseaux.....	30
Figure 11 : Mécanisme d'action des statines.....	35
Figure 12 : Modèle de la pyramide pour la prescription de médicament chez la personne âgée.....	48
Figure 13 : Les facteurs de risques cardiovasculaires (cnamts 2010).....	56
Figure 14 : Recommandations à l'internationale	63
Figure 15 : Composition du muscle strié	63
Figure 16 : Mécanismes de la sarcopénie	64

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de Frederickson.....	32
Tableau 2 : Les différents dosages des statines	34
Tableau 3 : Taux de réduction de LDL-c des statines.....	36
Tableau 4 : Données pharmacocinétiques des statines.....	38
Tableau 5 : Définition des myopathies dues aux statines	40
Tableau 6 : Echelle de fragilité clinique	46
Tableau 7 : Classement du niveau de risque cardiovasculaire.....	57
Tableau 8 : Niveau de risque d'apparition de maladie cardiovasculaire établie d'après l'outil QRISK.....	58
Tableau 9 : Intensité des différentes statines en fonction de leurs posologies	59
Tableau 10 : Modalité de la prise en charge de l'hypercholestérolémie	59
Tableau 11 : Les 10 critères du Medication Appropriateness Index (MAI)	75

Introduction

Le Cholestérol tire son nom du Grec ancien « *chole-* » signifiant bile et « *stereos* » signifiant solide. C'est une graisse naturelle essentielle dans le fonctionnement du corps humain. Il entre dans la constitution de la membrane cellulaire et est un élément de base pour la formation des acides biliaires, de la vitamine D et de nombreuses hormones telles que la testostérone et l'œstrogène. Mais un niveau de cholestérol élevé dans le sang peut amener des troubles pour l'organisme comme les maladies cardiovasculaires. En effet, l'excès cholestérol entraîne la formation des plaques athéromateuses au niveau de la paroi vasculaire (essentiellement les artères). Cette formation de plaque provoque une diminution du diamètre de ces vaisseaux et à terme une obstruction. Le tissu n'est plus alimenté en sang, signifiant que l'organe ne peut plus assurer son travail. Cela peut avoir pour conséquence des effets létaux pour le corps. Les plaques peuvent également se décrocher de la paroi, créant ainsi un caillot qui va boucher partiellement ou complètement le vaisseau [1].

Les statines sont des médicaments connus pour réduire le niveau de cholestérol dans le sang et diminuer par la même occasion le risque de survenue ou de récurrence de maladie cardiovasculaire. C'est aussi une classe de médicaments comportant des effets indésirables peu fréquents, mais pouvant être importants et non négligeables. Les principaux sont d'ordre musculaire, hépatique ou rénal.

Chez la personne âgée, l'intérêt d'être traitée par une statine doit être régulièrement évalué, car cette tranche de population est parfois, voire souvent soumise à des troubles musculaires, une diminution de la fonction psychique, une insuffisance hépatique et rénale.

Si la balance bénéfice/risque est en faveur du risque, il peut être nécessaire de prévoir l'arrêt du traitement et de mettre en place un suivi rigoureux du patient. Mais l'arrêt ne doit pas se faire du jour au lendemain, il doit être planifié et un processus de déprescription doit être établi pour assurer la meilleure prise en charge possible pour le patient.

Mais, la déprescription, n'apparaissant même pas dans les dictionnaires, est une discipline qui est peu appliquée en France, où peu de recommandations et de directives ont été élaborées pour arrêter un médicament de la façon la plus optimale.

Des réseaux de déprescription basés à l'international commencent à voir le jour et mettent à disposition des informations sur la déprescription pour les patients et les professionnels de santé.

I. Les statines

Les statines sont prescrites comme traitement principal de la régulation des troubles lipidiques et tout particulièrement dans l'élévation du LDL-Cholestérol.

I.1. Historique [2]

Pendant les années 1950-1960, la corrélation entre une concentration élevée en cholestérol plasmatique et le développement de pathologies cardiovasculaires voit le jour. On commence également à comprendre le métabolisme du cholestérol. Des travaux démontrent qu'un équilibre s'établit entre l'absorption intestinale et la synthèse hépatique du cholestérol notamment par le biais d'une enzyme, la 3-Hydroxyl-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase et qu'il est possible d'agir sur cette dernière afin d'exercer une régulation. Ainsi est née l'idée d'une cible thérapeutique dans l'abaissement du cholestérol.

La première statine est découverte en 1972 par deux chercheurs japonais, Akira Endo et Masao Kuroda. Leur hypothèse première soumet l'idée que les cultures de fungi, habituellement utilisées pour produire de la pénicilline, peuvent contenir des substances interférant dans la synthèse du cholestérol. Ces cultures sont capables de produire des microorganismes afin de se défendre contre les bactéries ayant besoin, pour leur croissance, de stérol. Ils arrivent à isoler la première statine d'une souche de *Penicillium citrinum* : la compactine renommée mévastatine [3].

En 1978, des chercheurs du laboratoire Merck & Co découvrent un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase dans un bouillon de fermentation d'*Aspergillus terreus* nommé lovastine (anciennement mévoline). En parallèle, Endo décèle également la lovastine – qu'il appelle monacoline K- à partir de *Monascus ruber*. Ultérieurement, on découvre que la lovastine est également retrouvée au sein d'autres sources naturelles, notamment dans une variété de champignon *Oyster mushrooms* ou encore dans la levure de riz rouge.

Après que les études de sécurité ne révèlent aucun problème majeur, Merck commence des essais cliniques sur la lovastine en 1980.

Mais, une toxicité de la compactine entraîne l'arrêt du programme de développement. En outre, les études sur la lovastine sont également arrêtées en raison de sa similitude de structure avec la compactine.

Le programme de développement de la lovastine est repris aux États-Unis vers 1982. Dès que les études animales complémentaires sur la toxicité sont analysées, la lovastine est commercialisée en 1987 après approbation de la Food & Drug Administration.

Dans le but d'obtenir des produits plus efficaces, de nombreux chercheurs ont essayé de modifier chimiquement des statines comme la lovastine. C'est de cette manière qu'est née la première statine de semi-synthèse : la simvastatine (Figure 1). Elle a la particularité d'inhiber 2 à 3 fois plus l'HMG-CoA réductase que la lovastine.

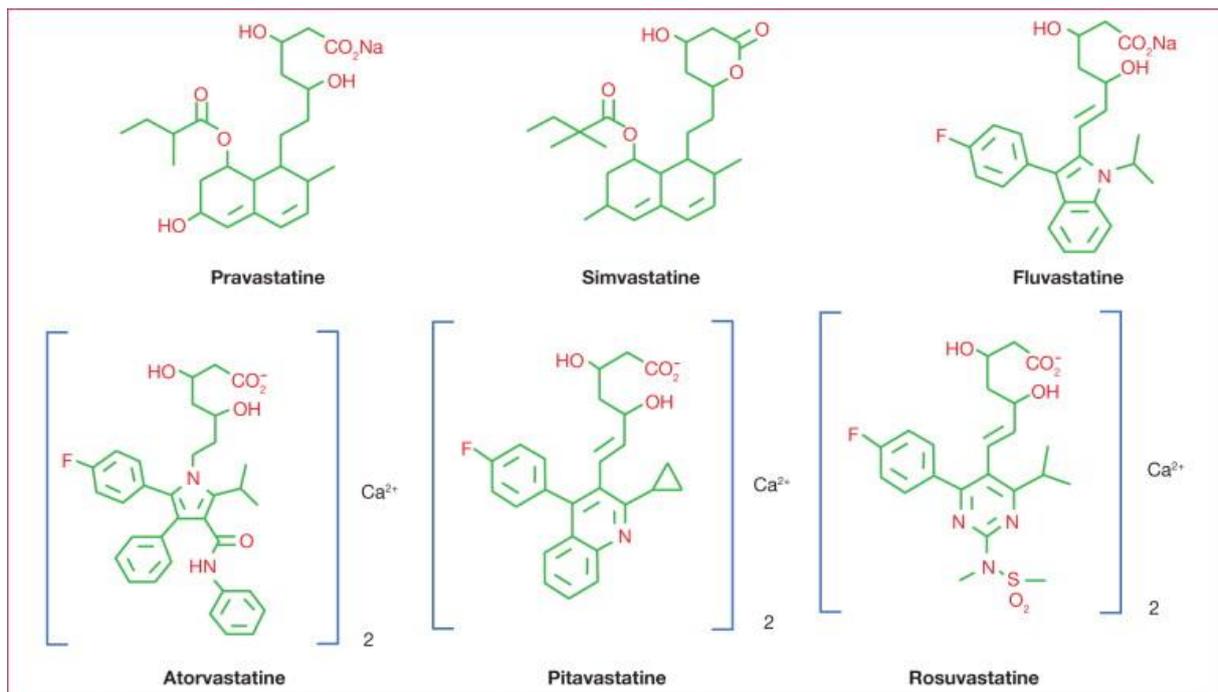


Figure 1 : Les différentes molécules de statine en France [2]

La pravastatine voit ensuite le jour après transformation de la mévastatine. Il s'agit également d'une statine de semi-synthèse.

Enfin des statines totalement synthétiques voient le jour parmi lesquelles on compte la fluvastatine, l'atorvastatine, la cérovastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine (non disponible en France).

I.2. Rappel sur la synthèse du cholestérol

Le cholestérol est un élément biologique essentiel dans la constitution des membranes lipidiques des cellules de l'organisme. Il est obtenu à partir de l'Acétyl-Coenzyme A (Acétyl-CoA) et est précurseur de composés biologiques comme :

- Le cholécalciférol,
- Les acides biliaires,
- Des hormones stéroïdes,
- Des esters du cholestérol.

Il peut provenir de l'alimentation (exogène) ou bien être issu de la biosynthèse de *novo* (endogène). Sa biosynthèse se fait dans toutes les cellules de l'organisme et plus particulièrement au niveau du foie, de l'intestin, de la peau ou encore des glandes surrénales et des gonades [4].

Le cholestérol synthétisé par les tissus extrahépatiques peut être transporté vers le foie par des High Density Lipoprotein (HDL). Le cholestérol circulant est transporté vers les tissus

extra-hépatique par les Low Density Lipoprotein (LDL) et les Very Low Density Lipoprotein (VLDL) afin d'être stocké dans les tissus [5].

Pour éviter une trop forte accumulation dans l'organisme, il est nécessaire que son utilisation et sa synthèse soient régulées.

Le cholestérol (Figure 2) est une molécule comportant vingt-sept atomes de carbones, dont la majeure partie est hydrophobe, mais avec une tête hydrophile. Il s'agit d'un stérol mono-insaturé [5].

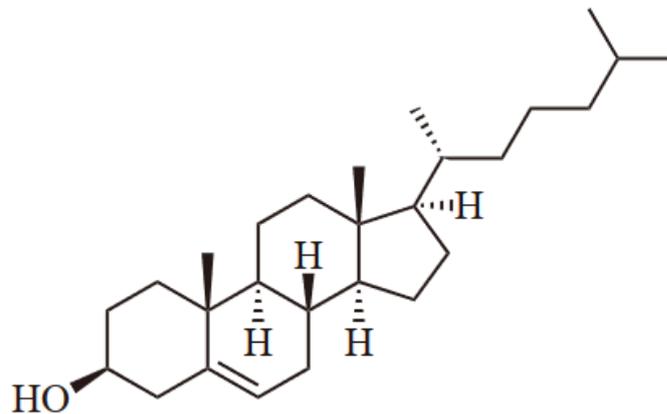


Figure 2 : Le cholestérol [6]

Le cholestérol est le produit de réaction dont le composé mère est l'Acétyl-CoA provenant des peroxysomes. Cette réaction se fait en 4 étapes.

I.2.1. Étapes de synthèse [4]

I.2.1.1. Formation du mévalonate

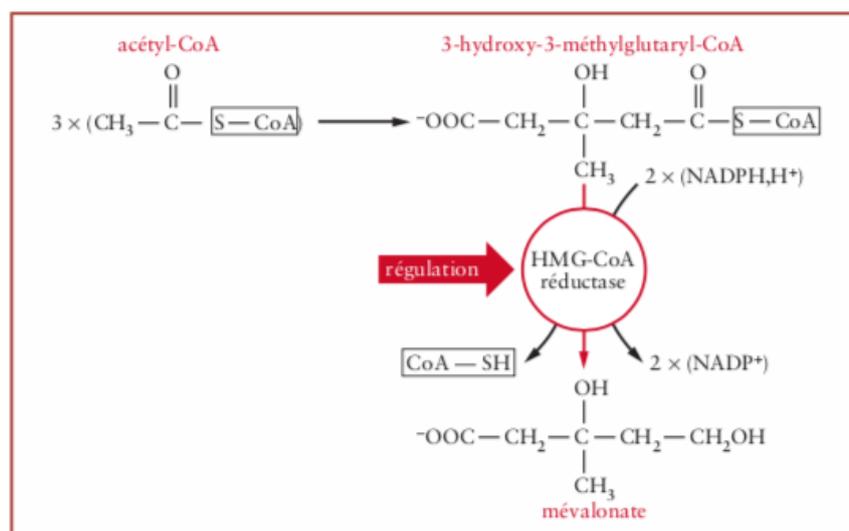


Figure 3 : Formation du mévalonate [4]

Cette première étape (Figure 3) consiste tout d'abord en la condensation de trois Acétyl-CoA afin d'obtenir une chaîne de six atomes de carbone, l'HMG-CoA. Cette réaction est catalysée par l'HMG-CoA synthase.

L'HMG-CoA est ensuite hydrolysé puis réduit simultanément, en présence de NADPH, H⁺, en mévalonate sous l'effet de l'HMG-CoA réductase. Il s'agit là de l'étape limitante dans la biosynthèse du cholestérol, dont la réaction est irréversible, c'est ici que les statines auront un rôle.

I.2.1.2. Formation des unités isoprène actives

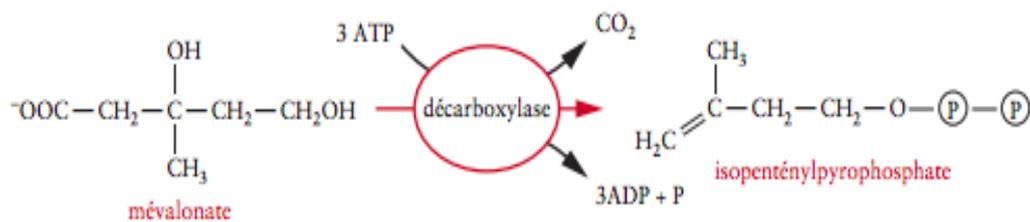


Figure 4 : Formation de l'isopenténylpyrophosphate (IPP) [4]

Le mévalonate, en présence de trois Adénosines triphosphate (ATP), subit ensuite une étape de phosphorylation et de décarboxylation aboutissant à l'isopenténylpyrophosphate (IPP) (Figure 4). L'IPP, composé de cinq atomes de carbone, sert de base à la formation de tous les lipides de type isoprénoïde du corps humain.

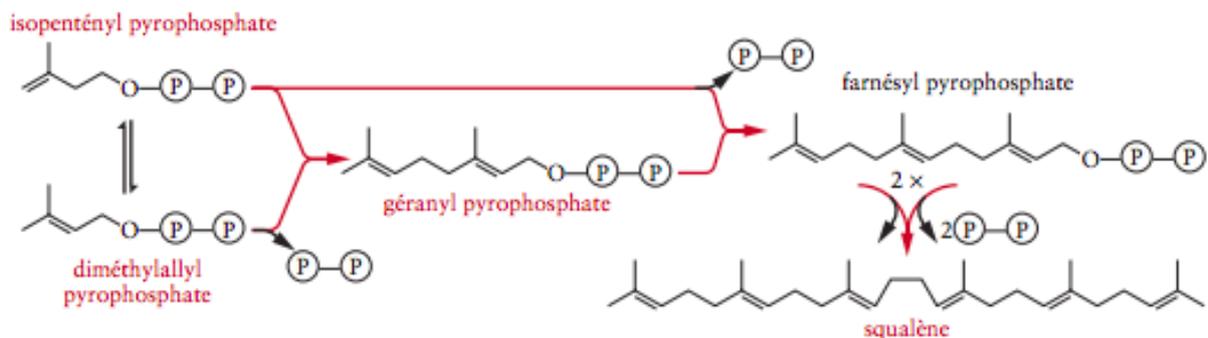


Figure 5 : Formation du squalène [4]

La transformation de l'IPP en squalène (Figure 5) se fait en trois étapes :

- Condensation de l'IPP avec son isomère, le diméthylallyl-pyrophosphate pour former le géranyl-pyrophosphate (GPP) à dix atomes de carbone,
- Ajout d'un nouvel IPP au GPP qui entraîne la formation du farnésyl-pyrophosphate (FPP) à quinze atomes de carbone,
- Condensation de deux FPP, sous l'action du squalène synthase, aboutissant à la formation du squalène, molécules à trente atomes de carbone.

I.2.1.3. Formation du cholestérol

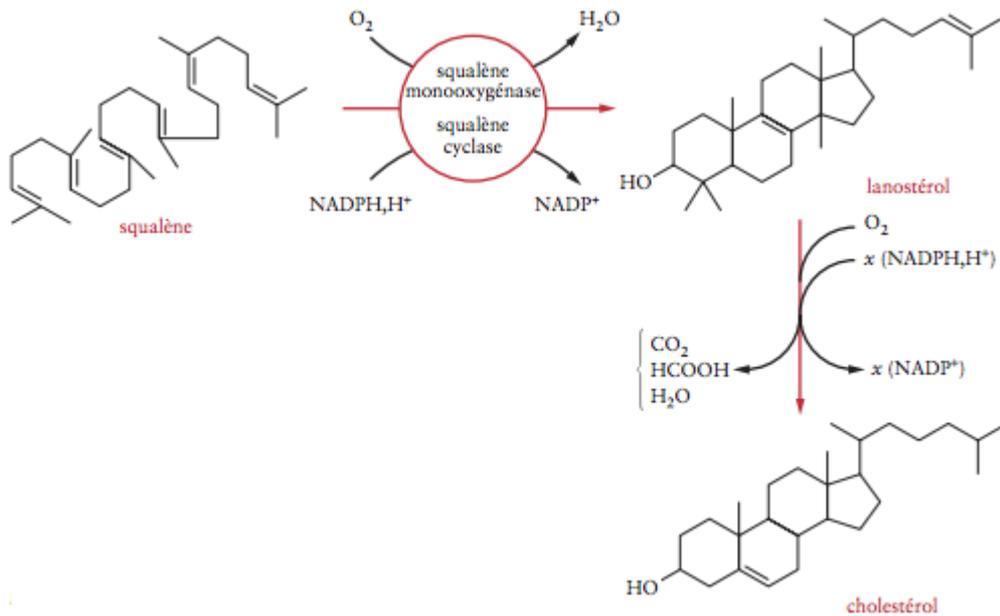


Figure 6 : Etape finale, la formation du cholestérol [4]

Le squalène subit, en présence d'oxygène et de $NADPH, H^+$, une oxydation par la squalène monooxygénase puis une cyclisation par la squalène cyclase, pour donner le lanostérol composé de trente molécules de carbone. À partir de ce composé stéroïde, des étapes d'oxydation et de réduction permettent d'aboutir à la formation de cholestérol (Figure 6).

I.2.2. Régulation [4]

La biosynthèse de cholestérol permet de compléter l'apport en cholestérol au niveau exogène. Sa régulation se fait uniquement à un seul moment de la réaction : au niveau de l'activité de l'HMG-CoA réductase.

Cette régulation se fait d'abord au niveau du foie et ensuite au niveau des tissus périphériques.

I.2.2.1. Régulation à court terme

La régulation à court terme se détaille en deux points (Figure 7) :

1. Régulation par rétro-inhibition ; l'augmentation du taux de mévalonate et de cholestérol réduit l'activité de l'HMG-CoA réductase.
2. Régulation par interconversion ; l'HMG-CoA réductase existe sous deux formes, la forme phosphorylée qui est inactive et la forme déphosphorylée qui est active. Son activation/inactivation implique deux hormones de l'organisme : l'insuline et le glucagon.

La phosphorylation de l'HMG-CoA réductase est provoquée par le glucagon, ce dernier active l'adénosine monophosphate (AMP) kinase. La déphosphorylation est provoquée par l'insuline qui active la protéine kinase.

Il apparaît donc que l'insuline provoque la synthèse du cholestérol contrairement au glucagon qui l'inhibe.

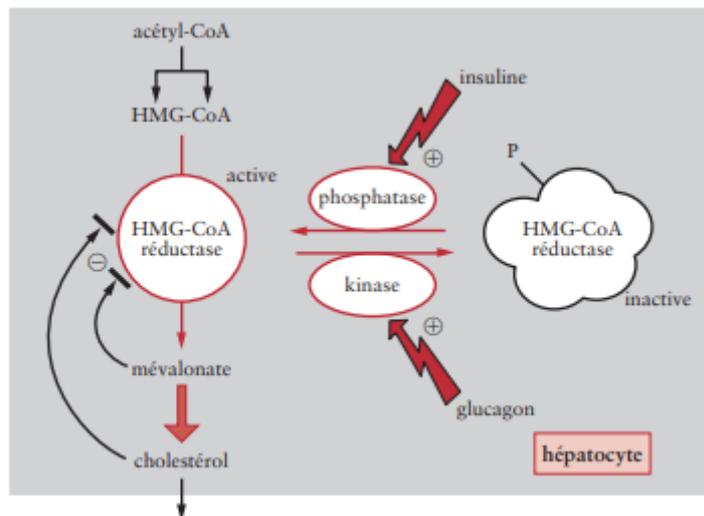


Figure 7 : Régulation par rétro-inhibition et interconversion [4]

I.2.2.2. Régulation à long terme

Dans les cellules périphériques, la régulation (Figure 8), transcriptionnelle, se fait sur les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol. L'augmentation de la concentration en cholestérol intracellulaire provoque une diminution de l'expression de l'HMG-CoA réductase et des récepteurs des LDL. Parallèlement, il y a une augmentation de l'Acyl-CoA-cholestérol-Acyl transférase (ACAT). L'ACAT est une enzyme qui modifie le cholestérol sous sa forme d'ester afin de le stocker au niveau du foie, des surrénales et des gonades pour former des réserves.

Ainsi il y a une diminution de la synthèse de cholestérol et une diminution de sa capture.

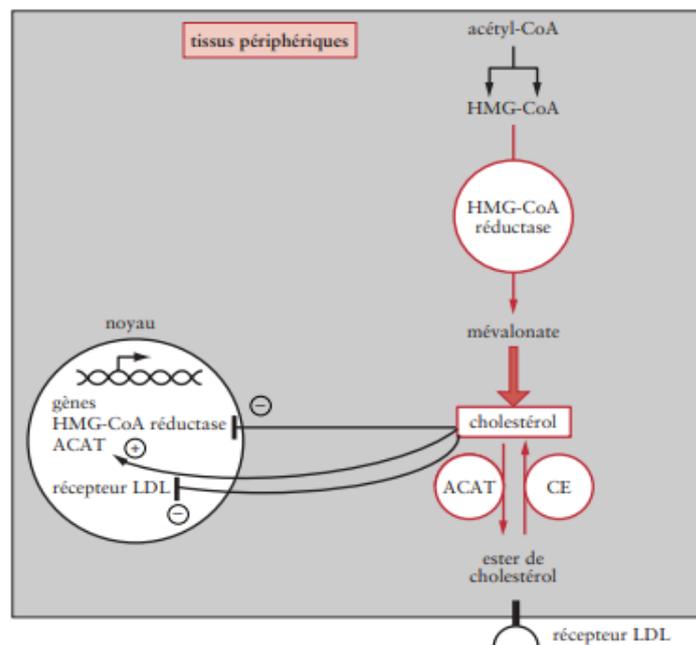


Figure 8 : Régulation à long terme [4]

I.3. Rappel physiopathologique

Les triglycérides et le cholestérol forment les lipides physiologiques de l'organisme. La distribution de ces lipides dans le sang est assurée par des transporteurs nommés lipoprotéines [7].

I.3.1. Les acteurs du transport du cholestérol

Les lipoprotéines sont des molécules utilisées dans le transport massif des lipides dans l'organisme. On en distingue cinq, elles se différencient par leur densité et leur contenu en lipides/protéines [8] :

- Les chylomicrons permettent le transport des lipides provenant de l'alimentation (« exogène ») ;
- Les Very Low Density Lipoprotein (VLDL) ;
- Les Intermediate Density Lipoprotein (IDL) ;
- Les Low Density Lipoprotein (LDL), issues des VLDL, assurent le transport du cholestérol plasmatique utilisé au niveau des cellules. Ce transporteur a un impact sur la formation et la progression des plaques athéromateuses à l'origine de troubles cardiovasculaires ;
- Les High Density Lipoprotein, produites par le foie et les intestins, ont le rôle "inverse" des LDL. Elles assurent le retour du cholestérol libéré par les cellules jusqu'au foie. Un taux de concentration élevé en HDL-cholestérol aurait un rôle protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (MCV).

Elles sont associées à des apolipoprotéines (apo), essentielles pour la solubilité dans le plasma, dans la fixation aux récepteurs spécifiques des lipoprotéines et dans la régulation enzymatique. Parmi ces apo, on distingue principalement [9] :

- L'apo A présente à la surface des HDL et des chylomicrons ;
- L'apo B sous deux isoformes, Apo B-100 à la surface des VLDL et LDL et Apo B-48 à la surface des chylomicrons ;
- L'apo C présente principalement dans les VLDL et les chylomicrons ;
- L'apo E présente chez pratiquement toutes les lipoprotéines.

I.3.2. Le métabolisme des lipoprotéines

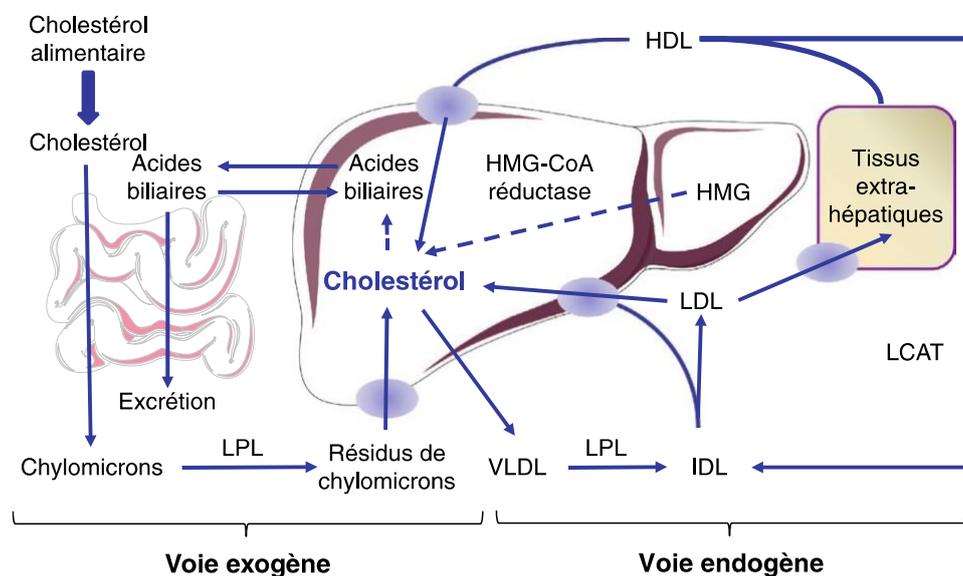


Figure 9 : Transport et métabolisme des lipoprotéines [7]

I.3.2.1. Métabolisme entéro-hépatique : formation des chylomicrons [10]

Il s'agit de la voie de synthèse exogène (Figure 9).

Lors d'un repas riche en lipides, ces derniers sont digérés dans l'intestin par des enzymes pancréatiques et les sels biliaires. Des micelles riches en monoglycérides (MG), acides gras (AG) et cholestérol sont formées.

Au niveau de la membrane apicale des entérocytes, les lipides rassemblés sous forme de micelle sont absorbés par des récepteurs spécifiques puis transportés au niveau du réticulum endoplasmique de ces cellules. C'est ici que se fait la synthèse des chylomicrons.

Les AG alimentaires ainsi que ceux provenant de la lipogenèse de novo (à partir de glucide) s'associent avec les MG pour former des triglycérides (TG) sous l'action d'enzymes spécifiques. Le cholestérol, lui, subit une estérification dans ces entérocytes.

Les TG et le cholestérol estérifié s'associent à l'apo B-48 pour former une vésicule lipidique et fusionnent avec d'autres vésicules pour former des chylomicrons.

Les chylomicrons créés transitent ensuite par l'appareil de Golgi où ils acquièrent d'autres apolipoprotéines telles que l'apo A. Ils rejoignent ensuite le pôle basal de la membrane plasmique, fusionnent avec la membrane et se déversent dans la lymphe au niveau des vaisseaux chylifères avant de rejoindre le compartiment sanguin.

Dans les capillaires sanguins de certains tissus (tissus adipeux, muscles...), l'apo C, acquise par échange avec d'autres lipoprotéines, active l'enzyme Lipoprotéine lipase (LPL) et entraîne une hydrolyse des triglycérides présents dans les chylomicrons. Ce phénomène engendre la libération des AG libres utilisés pour le stockage au niveau des tissus adipeux ou pour la production d'énergie pour les cellules.

L'appauvrissement en lipides des chylomicrons déclenche une instabilité de ces particules et la libération des apo A et C utilisées dans la constitution des HDL naissantes. Cette libération aboutit à des résidus de chylomicrons « remnants », riches en cholestérols estérifiés, mais pauvres en triglycérides. Ces « remnants » rejoignent le foie et sont éliminés de la circulation sanguine. Après internalisation par endocytose grâce à l'apo E issu des HDL, la dégradation se fait par les lysosomes.

Les lipides provenant des chylomicrons « remnants » dégradés (cholestérol et AG libre) sont utilisés par le foie pour la synthèse des VLDL ou bien ils sont éliminés par la voie des acides biliaires.

I.3.2.2. Synthèse hépatique des lipoprotéines : formation des VLDL et LDL [10]

Le foie est capable de synthétiser les lipoprotéines indépendamment de tout apport de lipides alimentaires. Il s'agit de la voie endogène (Figure 9).

Les différentes étapes de formation des VLDL au niveau des hépatocytes sont comparables à celles des chylomicrons dans les entérocytes surtout concernant l'assemblage des différents lipides avec l'apo B. Les AG qui sont utilisés pour la formation de triglycérides proviennent principalement des AG libres circulant dans le plasma, mais également de la lipogenèse de novo.

Au niveau de la membrane plasmique des hépatocytes, les lipoprotéines sécrétées, les VLDL, s'enrichissent en triglycérides et cholestérols et s'associent aux apo C et E (issues des HDL) en plus de l'apo B.

La différence entre les chylomicrons et les VLDL se trouve au niveau de la quantité de lipides. Les chylomicrons possèdent une part importante en triglycérides tandis que les VLDL ont une part plus équitable entre triglycérides et cholestérols estérifiés.

Dans la circulation sanguine, les VLDL sont hydrolysés par la LPL de façon similaire aux chylomicrons, aboutissant à des VLDL « remnants », de plus petites tailles, appauvries en TG et enrichies en cholestérol estérifié. Cela s'accompagne d'une libération d'apo C et E (récupérés par les HDL). Les HDL, grâce à la lipase hépatique LPL, récupèrent de façon concomitante par hydrolyse les TG résiduels des VLDL « remnant » alors que ces dernières s'enrichissent en esters de cholestérols provenant des HDL. Cette réaction entraîne la formation de lipoprotéines encore plus petites et fortement enrichies en cholestérol, les LDL.

Dans la majeure partie des cas, les VLDL « remnant » et les LDL sont rapatriés au niveau du foie où elles sont éliminées de la circulation.

Mais certaines LDL sont utilisées pour apporter au tissu périphérique les lipides (notamment le cholestérol), elles sont alors internalisées par endocytose après leur reconnaissance par les récepteurs au LDL (R-LDL) présent à la surface des cellules. Cette liaison au R-LDL se fait par le biais de l'apo B100.

Une fois dans la cellule, le cholestérol estérifié sera hydrolysé pour obtenir du cholestérol libre. Une partie intègre les différentes membranes de la cellule (surtout la membrane plasmique). L'autre partie en excès est excrétée sous forme de HDL pour être rapportée au foie puis dégradée.

I.3.2.3. Retour du cholestérol vers le foie : rôle des HDL [10]

Le retour du cholestérol vers le foie est nécessaire pour éviter une accumulation au niveau de la cellule. Il s'agit là du transport inverse du cholestérol impliquant les HDL. Ces lipoprotéines sont les principaux capteurs du cholestérol de l'organisme et leur synthèse se fait soit au niveau hépatique, soit au niveau intestinal. Elles servent également de stockage pour les apo C et E.

Dans le foie, les apo A sécrétées par les hépatocytes, forment des vésicules avec des phospholipides et du cholestérol libre ; ces vésicules sont appelées HDL naissantes.

Dans l'intestin, il y a deux manières d'aboutir aux HDL naissantes :

- De façon similaire aux hépatocytes, dans les entérocytes ;
- À travers les chylomicrons, la lipoprotéine lipase libère l'apo A par hydrolyse de ces lipoprotéines et la protéine de transfert des phospholipides (PLTP) engendre la formation des HDL naissantes.

Pendant leur trajet dans le compartiment sanguin, elles entrent en contact avec les cellules périphériques et se couplent avec les phospholipides de la membrane plasmique et du cholestérol libre après interaction avec des transporteurs et des récepteurs membranaires. Ce cholestérol subit une estérification par la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), entraînant le changement des HDL naissantes en HDL matures de taille plus grosse.

Une fois arrivé au niveau du foie, le cholestérol sera capturé par les hépatocytes puis éliminé sous la forme d'acide biliaire.

Un autre phénomène est à prendre en compte dans le retour du cholestérol. Dans le plasma, il y a des interactions entre les HDL et les VLDL. La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) va stimuler l'échange d'esters de cholestérol des HDL avec les triglycérides des VLDL. Les HDL vont s'enrichir en triglycéride puis, dans le foie, vont subir une hydrolyse sous le joug de la lipase hépatique. Ce processus va entraîner un recyclage en HDL de plus petite taille pour favoriser la captation du cholestérol cellulaire.

I.3.3. Constitution des plaques d'athérome

Les parois vasculaires des vaisseaux sanguins (Figure 10) sont composées de trois types de couches [11] :

- L'intima ; c'est la tunique la plus interne des vaisseaux, composés d'une couche unique de cellules endothéliales reposant sur du tissu conjonctif. Elle est directement en contact avec le sang. C'est ici que se développe l'athérosclérose.
- La media ; c'est la tunique moyenne et la plus épaisse, elle est composée de cellules musculaires lisses, d'une couche limitante interne et externe, d'un réseau de collagène et de mucopolysaccharides.
- L'adventice ; c'est la tunique la plus externe de la paroi, elle est constituée d'un tissu conjonctif, d'une enveloppe, d'un réseau de nerfs ainsi qu'un réseau de fibres musculaires lisses longitudinal. Cette zone est irriguée par des vasa-vasorum (rôle nourricier pour les trois couches).

Vaisseaux

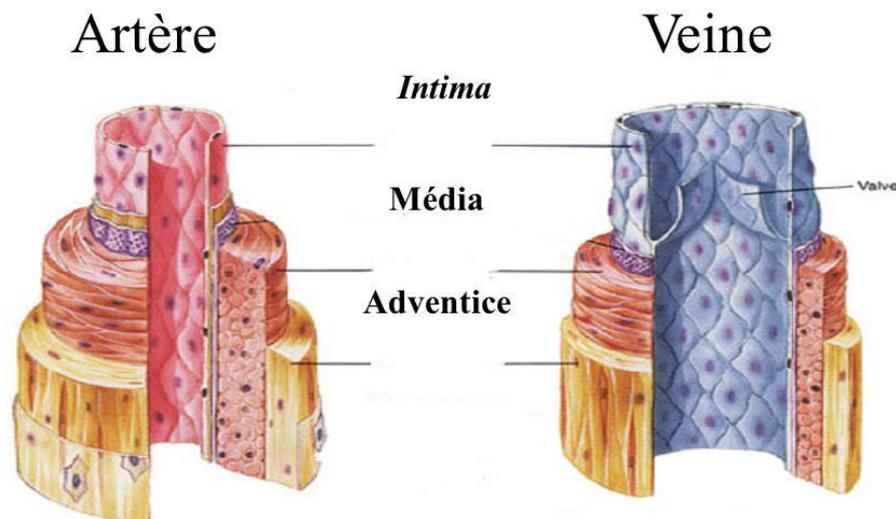


Figure 10 : Composition de la paroi des vaisseaux [12]

La paroi vasculaire peut être agressée par une multitude d'agents (notamment les lipoprotéines athérogènes comme le LDL par exemple) et ainsi induire une réaction inflammatoire que l'on appelle athérosclérose.

La classification établie par « l'American Heart Association » permet de distinguer six différentes phases d'évolution de lésion artérielle d'athérosclérose, allant du type I au type VI. Cette classification est structurée par ordre de gravité croissante et indique que les lésions évoluent avec l'âge. Les trois premiers types de lésion sont sans conséquences cliniques tandis que les trois derniers, dus à une augmentation de l'intima, ont pour conséquence de

diminuer la lumière artérielle et de provoquer des accidents vasculaires ischémiques aigus [13].

Lésions de type I ou lésions initiales

Les lipoprotéines athérogènes (particulièrement les LDL), oxydées par des radicaux libres émis par la lésion, sont captées par les macrophages sous-endothéliaux pour se transformer en cellules spumeuses. Ces cellules, dans lesquelles on peut voir des dépôts de cholestérol, s'infiltrent ensuite dans l'intima et sont isolées les unes des autres [13].

Lésions de type II ou stries lipidiques

Les cellules spumeuses s'accumulent en petits amas au niveau de la couche sous-endothéliale de l'intima, entraînant la formation de lésions que l'on appelle les stries lipidiques [13].

Lésions de type III ou préathérome

Il s'agit de lésions intermédiaires entre le type II et le type IV. Des dépôts lipidiques extracellulaires s'accumulent dans l'intima en agrégats sans former de réels centres lipidiques (préathérome) [13].

Lésions de type IV ou athérome

Il s'agit d'une accumulation importante de gros dépôts lipidiques extracellulaires pour former des centres lipidiques (athérome). Ces derniers perturbent fortement la structure de l'intima. Ces lésions peuvent être le siège d'évènements thrombotiques [13].

Lésions de type V ou plaque athéromateuse

Il s'agit de la lésion caractéristique d'athérosclérose définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [14]. Il s'agit d'une production de tissu fibreux au niveau de l'intima, ce tissu est riche en fibres de collagène et en cellules musculaires lisses. Il a la particularité de recouvrir un ou plusieurs cœurs lipidiques afin de former une chape fibreuse (type Va, plaque fibrinolipidique). La lésion peut également présenter des calcifications qui s'accumuleront au niveau du cœur de la lésion (type Vb). Enfin, la lésion peut être constituée principalement de fibres où le centre lipidique disparaît (type Vc, plaque fibreuse) [13].

Ces lésions sont à l'origine des sténoses artérielles pouvant être un problème pour des artères de petit diamètre comme les artères coronaires ou carotidiennes.

Lésions de type VI ou plaque compliqué

Ce sont les lésions qui font suite à celles du type V. Elles subissent une modification en se transformant en plaques compliquées et peuvent être sous plusieurs formes [13] [14].

Les lésions de type VIa présentent des fissures au niveau de leur surface. Elles peuvent se limiter à une simple perte de la couche de l'endothélium. Les fissures peuvent se présenter de deux façons, la fissure est superficielle auquel cas c'est une lésion d'érosion avec une simple perte de substance superficielle ; ou bien la fissuration est profonde (pouvant même atteindre le cœur nécrotique), il y a alors un relargage de gouttelettes lipidiques dans le sang et cela peut engendrer une perte totale de la plaque.

Les lésions de types VIb laissent apparaître des hémorragies ou des hématomes intraplaques. Ces hémorragies provoquent brutalement une augmentation de volume de la plaque et provoquent sa progression.

Les lésions de type VIc sont définies par l'apparition d'un thrombus survenant à la suite d'une rupture de la plaque dans la plupart des cas ou bien à la suite d'une érosion. Le sang circulant entre en contact avec le sous-endothélium et active l'adhésion et l'agrégation de plaquettes sanguines pour former un thrombus possiblement occlusif.

I.3.4. Les dyslipidémies

Les dyslipidémies sont caractérisées par une augmentation d'un ou plusieurs types de lipoprotéines, accompagnée d'une modification qualitative de ces lipoprotéines. Elles font partie des facteurs de risque cardiovasculaire au même titre que le tabac ou le diabète. Elles se présentent sous deux formes, les dyslipidémies primaires et secondaires [15].

I.3.4.1. Les dyslipidémies primaires

Ces formes de dyslipidémie sont caractérisées par une perturbation singulière du bilan lipidique, indépendamment de tous facteurs extérieurs. Il s'agit d'une perturbation du métabolisme des lipoprotéines.

Phénotype	Lipoprotéines élevées de type	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Fréquence
I	Chylomicron	= ou ↑	↑ ↑	< 1 %
IIa	LDL	↑ ↑	=	25 %
IIb	LDL VLDL	↑	↑	40 %
III	IDL	↑ ↑	↑ ↑	< 1 %
IV	VLDL	↑	↑ ↑	30 %
V	Chylomicron VLDL	↑	↑ ↑	5 %

Tableau 1 : Classification de Frederickson [8]

Ces pathologies sont référencées selon la classification dite de Frederickson et sont fonction du type de lipoprotéine le plus élevé (Tableau 1). Il existe six types de dyslipidémie [8][15]:

1) Type I – Hyperchylomicronémie :

L'hyperchylomicronémie est une anomalie de la lipoprotéine lipase ou de l'apoC. Elle est découverte durant l'enfance, dépend des graisses alimentaires, est très rare et non

athérogène. Elle est caractérisée par une forte augmentation de la concentration en chylomicron et une baisse de celle des HDL [8].

Le taux de TG est très important et celui du cholestérol peu modifié.

2) Type IIa – Hypercholestérolémie familiale pure :

L'hypercholestérolémie essentielle ou pure est caractérisée par un taux de LDL élevé. Cette pathologie est la plus fréquente et la plus athérogène (le cholestérol est à un taux élevé). Elle se présente sous deux formes [8] [16] :

- L'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante est un déficit des récepteurs aux LDL à la surface de l'hépatocyte et se présente sous trois formes : homozygote, hétérozygote et mineure ;
- L'hypercholestérolémie polygénique qui associe diverses anomalies génétiques et des facteurs environnementaux. Elle est souvent due à une alimentation trop riche en graisses. Il s'agit de la pathologie la plus répandue des hypercholestérolémies.

3) Type IIb – Hypercholestérolémie familiale combiné :

L'hypercholestérolémie mixte ou combinée familiale (hypertriglycéridémie + hypercholestérolémie), fréquente également avec un pouvoir athérogène moins important que le type IIa. Il y a une augmentation de la concentration en VLDL et en LDL et par conséquent une augmentation du cholestérol total et des TG ainsi qu'une diminution du taux de HDL. Elle se révèle vers 30 à 40 ans [16].

4) Type III – Dysbétalipoprotéïnémie familiale :

La dysbétalipoprotéïnémie familiale est très rare. Il s'agit d'une mutation du gène codant pour l'apoE se traduisant par une augmentation du taux d'IDL plasmatique. Le taux de cholestérol et de TG est élevé [8] [16].

5) Type IV – Hypertriglycéridémie familiale :

L'hypertriglycéridémie familiale endogène, fréquente surtout chez l'homme, est une augmentation de la sécrétion en VLDL par augmentation de la lipogenèse hépatique. L'augmentation des TG peut être très importante. C'est une pathologie qui est souvent associée à une obésité, une consommation d'alcool et de sucre rapide en excès ou encore à un diabète [8].

6) Type V – Hypertriglycéridémie majeure :

L'hypertriglycéridémie majeure est une augmentation de concentration en chylomicrons et en VLDL avec un défaut de clairance des « remnants ». Elle associe les caractéristiques des types I et IV [8].

I.3.4.2. Les dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires peuvent être la conséquence de certaines pathologies ou encore de certains effets iatrogènes d'un ou de plusieurs médicaments. Les causes retrouvées dans la dyslipidémie secondaire sont [8] :

- La iatrogénicité avec :
 - o Les corticoïdes de synthèse ;
 - o Les diurétiques thiazidiques ;
 - o Les bêtabloquants non cardiosélectifs ;
 - o Les contraceptifs oestro-progestatifs ;
 - o Les immunosuppresseurs (cyclosporine et tacrolimus) ;
 - o Les antirétroviraux ;
 - o Les antipsychotiques de 2^{ème} génération et les rétinoïdes (isotrétinoïne).
- Le diabète de type 1 et 2 mal équilibré ;
- L'hypothyroïdie et l'hypercortisisme ;
- Le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale chronique ;
- La cholestase et l'éthylisme chronique ;
- L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- La grossesse.

I.4. Les statines présentes sur le marché français

Il existe cinq statines commercialisées sur le marché français (Tableau 2) [17].

<i>DCI</i>	<i>NOM COMMERCIALE</i>	<i>DOSAGE (MG)</i>			
ATORVASTATINE	Tahors [®] et génériques	10	20	40	80
FLUVASTATINE	Lescol [®] / Fractal [®] et génériques		20	40	LP 80
PRAVASTATINE	Vasten [®] et génériques	10	20	40	
ROSUVASTATINE	Crestor [®] et génériques	5	10	20	
SIMVASTATINE	Lodales [®] /Zocor [®] et génériques	10	20	40	80

Tableau 2 : Les différents dosages des statines [17]

On retrouve également les statines associées à d'autres molécules :

- Ezetimibe, inhibiteur de l'absorption du cholestérol :
 - Inegy® (associé à simvastatine) ;
 - Liptruzet® (associé à atorvastatine) ;
 - Liporosa® (associé à rosuvastatine).
- Amlodipine, inhibiteur calcique :
 - Caduet® (associé à atorvastatine).
- Fenofibrate, autre hypolipémiant :
 - Cholib® (associé à simvastatine).

I.5. Pharmacodynamie des statines

Les statines inhibent de manière compétitive et réversible, du fait de leur analogie structurale, l'enzyme impliqué dans la synthèse du cholestérol, l'HMG-CoA réductase (Figure 11). Cette inhibition engendre une diminution de la concentration des métabolites issus de la transformation du mévalonate [3].

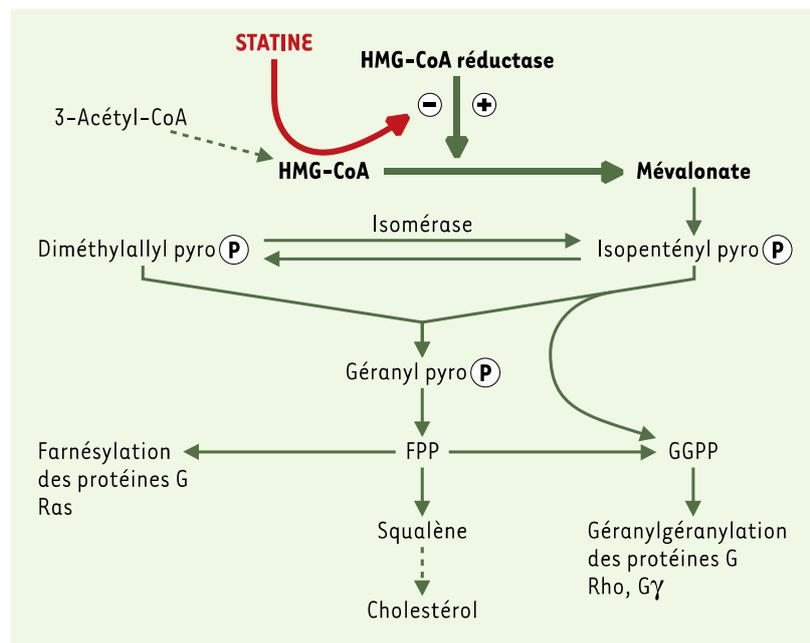


Figure 11 : Mécanisme d'action des statines [3]

Lorsque la concentration en cholestérol intracellulaire diminue, les hépatocytes augmentent l'expression membranaire des récepteurs aux LDL.

Les R-LDL, une fois activés, jouent un rôle dans l'épuration sanguine dans :

- Le captage et la clairance hépatique des lipoprotéines riches en apoB,
- La détermination du niveau circulant des LDL et de ses précurseurs,
- L'augmentation du HDL-cholestérol.

Les statines vont alors avoir des effets à différents niveaux :

1) Effet sur le LDL-cholestérol

Il s'agit de l'effet majeur des statines, elles vont diminuer la concentration circulante en LDL-cholestérol (LDL-c). Ces statines vont inhiber l'enzyme de conversion du HMG-CoA, évitant la formation de mévalonate et par conséquent la formation de cholestérol et des dérivés du mévalonate.

Deux travaux comparant les statines entre elles ont mis en évidence cette baisse de LDL-c [18][19]:

- L'essai américain STELLAR, qui compare l'efficacité biologique en terme de baisse du LDL-c de la rosuvastatine (10, 20 et 40 mg), de l'atorvastatine (10, 20, 40, 80 mg), de la pravastatine (10, 20, 40 mg) et de la simvastatine (10, 20, 40 et 80 mg) après six semaines de traitement [20] ;
- La méta-analyse de Law réalisée par une équipe de recherche du Royaume-Uni, qui compare l'efficacité biologique des statines sur la baisse du LDL-c selon la molécule, la dose et les valeurs initiales de LDL-c [21].

Les résultats sont regroupés dans le Tableau 3.

	<i>Atorvastatine</i>		<i>Fluvastatine</i>		<i>Pravastatine</i>		<i>Rosuvastatine</i>		<i>Simvastatine</i>	
	STELLAR	Law	STELLAR	Law	STELLAR	Law	STELLAR	Law	STELLAR	Law
<i>5 mg</i>	-	31 %	-	10 %	-	15 %	-	38 %	-	23 %
<i>10 mg</i>	37 %	37 %	-	15 %	20 %	20 %	46 %	43 %	28 %	27 %
<i>20 mg</i>	43 %	43 %	-	21 %	24 %	24 %	52 %	48 %	35 %	32 %
<i>40 mg</i>	48 %	49 %	-	27 %	30 %	29 %	55 %	53 %	39 %	37 %
<i>80 mg</i>	51 %	55 %	-	33 %	-	33 %	-	58 %	46 %	42 %

Tableau 3 : Taux de réduction de LDL-c des statines [18]

2) Effets sur les triglycérides plasmatiques

Les statines vont réduire le taux de triglycéride circulant grâce à :

- L'augmentation du taux de R-LDL qui découle de la chute de la synthèse du cholestérol au niveau du foie,
- La diminution de synthèse d'apo B au niveau du foie ayant pour conséquence une diminution du taux de VLDL.

3) Effets pléiotropes des statines

Par leur rôle inhibiteur de l'enzyme convertissant l'HMG-CoA en mévalonate, les statines provoquent une réduction des métabolites et notamment le FPP, le géranylgeranyl-pyrophosphate ou encore les unités isoprénoïdes (dolichol, ubiquinone). Une altération de ces composés peut expliquer les différentes propriétés que présentent les statines [22].

Ces effets pléiotropes sont répertoriés au nombre de cinq : effet sur la fonction endothéliale, sur l'inflammation et stabilisation de plaque, prolifération cellulaire et cancer et enfin ostéoporose.

Fonction endothéliale :

La dysfonction endothéliale se caractérise par une anomalie provoquant un trouble de l'hémostase, de la perméabilité, du tonus vasculaire et de la prolifération des cellules musculaires lisses. Elle est également définie par un phénomène plutôt paradoxal. En effet, à la suite de l'action de l'acétylcholine ou de l'un de ses analogues, tandis qu'il est attendu une réaction de vasodilatation, c'est une vasoconstriction qui s'exerce sur les vaisseaux sanguins [22].

Les statines ont la capacité de restaurer cette dysfonction endothéliale. Elles stimuleraient l'expression du monoxyde d'azote (NO) synthase endothéliale impliquée dans le relargage de monoxyde d'azote (molécule vasodilatatrice) et inhiberaient la production de radicaux libres.

En parallèle, les statines augmenteraient la production de monoxyde d'azote, car elles inhibent la production de l'anion superoxyde produit par la NADPH oxydase.

Ces effets bénéfiques semblent être des effets de classe, car ils sont retrouvés chez toutes les statines.

En provoquant une baisse de la quantité de lipides dans l'organisme, les statines diminuent le stress oxydatif des vaisseaux et donc la propension de potentielle LDL oxydable.

Enfin, par leur pouvoir de réduire le taux d'endothéline, les statines diminuent la vasoconstriction artérielle.

Inflammation et stabilisation de plaque :

L'athérosclérose s'accompagne en général d'une forte inflammation. L'inhibition de cette inflammation préviendrait la formation de plaque d'athérome [22].

D'après certaines études, les statines joueraient un rôle dans la diminution du taux de protéine C réactive (CRP) ainsi que des cytokines pro-inflammatoires responsables de l'inflammation.

Prolifération cellulaire et cancer :

Les statines lipophiles ont la capacité de bloquer la prolifération cellulaire. Elles pourraient inhiber la progression des cellules en phase G1 et provoquer l'apoptose cellulaire, ce qui leur conférerait un rôle dans le cancer [22].

Ostéoporose :

La lovastatine, la simvastatine ou encore la fluvastatine auraient comme propriétés de bloquer la résorption osseuse par blocage de cellules ostéoclastiques [22].

I.6. Caractéristiques pharmacocinétiques

Les statines présentent différentes propriétés pharmacocinétiques (Tableau 4) [17] [23].

		Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Prodrogue		Non	Non	Non	Non	Oui
Absorption	Biodisponibilité (%)	12	24	17	20	< 5
	T _{max} ⁱ (h)	1-2	0,5-1	1-1,5	5	1-2
Distribution	Volume de distribution	381 l	330 l	0,5 l/kg	134 l	n.c ⁱⁱ
	Liaison protéique (%)	≥ 98	≥ 98	50	90	> 95
		Lipophile	Lipophile	Hydrophile	Hydrophile	Lipophile
Métabolisme		CYP ⁱⁱⁱ 3A4	CYP 2C9	Substrat d'autres protéines	CYP 2C9 ⁺⁺⁺ , 2C19, 3A4, 2D6	CYP 3A4
	Métabolites	Actifs	Non significatifs	Non significatifs	Actifs ^{iv}	Actifs
Élimination	Demi-vie (h)	14	2,3	1,5-2	19	1,9
	Urine (%)	2	6	20	10	13
	Fèces (%)	98	93	70	90	60

ⁱ T_{max} : Temps pour atteindre le pic de concentration plasmatique

ⁱⁱ N.c : Non communiqué

ⁱⁱⁱ CYP : Cytochrome P450

^{iv} 50% moins actifs que la rosuvastatine

Tableau 4 : Données pharmacocinétiques des statines

I.6.1. Absorption

Le temps pour atteindre la concentration maximale oscillent entre 0,5 et 5 heures. Les statines subissent un effet de premier passage hépatique important, cela a pour conséquence de diminuer leur biodisponibilité. Cette biodisponibilité est perturbée par la prise alimentaire, mais l'effet hypocholestérolémiant de ces médicaments n'est pas perturbé [23].

I.6.2. Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est important sauf pour la pravastatine qui n'est que de 50 %. Trois statines sont lipophiles : l'atorvastatine, la fluvastatine et la simvastatine ; ce qui leur permet une meilleure diffusion dans les tissus extrahépatiques. L'hydrophilie retrouvée pour la pravastatine et le rosuvastatine permet de favoriser une interaction statine/HMG-CoA réductase et d'être peu métabolisé par le cytochrome P450 [23].

I.6.3. Métabolisme

L'atorvastatine et la simvastatine sont métabolisées en métabolites actifs par le cytochrome P (CYP) 3A4 hépatique et intestinale en métabolites actifs. Les inhibiteurs enzymatiques de ce cytochrome vont entraîner une diminution du métabolisme et par conséquent provoquer une augmentation des effets indésirables des statines due au surdosage. La fluvastatine et la rosuvastatine sont métabolisées par le CYP 2A9 en métabolites inactifs. Enfin, la pravastatine quant à elle est métabolisée au niveau hépatique, présentant un moindre risque d'interaction médicamenteuse [23].

I.6.4. Élimination

Les statines sont éliminées de manière importante par excrétion biliaire. Ainsi l'insuffisance rénale n'a que très peu d'impact sur la pharmacocinétique chez la plupart des statines. En cas d'insuffisance rénale si la prescription est nécessaire chez les patients sujets à cette pathologie, l'atorvastatine et la fluvastatine seront privilégiées. Il faut noter que la pravastatine, hydrophile, est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. Enfin, dans les cas d'insuffisance hépatique, au vu de l'implication importante du foie dans le métabolisme de certaines statines, il y aura une augmentation conséquente de la concentration plasmatique de ces médicaments [23].

I.7. Effets indésirables

I.7.1. Effets indésirables répertoriés selon les Résumés Caractéristiques des Produits [24]

Les statines ont permis d'améliorer la prise en charge des maladies cardiovasculaires, en utilisant des mécanismes complexes, ciblant ainsi la baisse du LDL-cholestérol. Mais, leurs propriétés pharmacodynamiques peuvent favoriser le risque aux dépens de la balance/bénéfice qu'ils apportent [25].

Beaucoup d'effets secondaires existent comme des troubles du système digestif, des céphalées et vertiges, des insomnies, etc (annexe 1) [24]. La plupart de ces effets indésirables sont légers, transitoires et ne sont observés que très rarement [26].

Néanmoins, à une posologie élevée, dans un contexte d'insuffisance rénale ou hépatique ou encore de polymédication, les statines peuvent entraîner des effets indésirables sévères et altérer la qualité de vie (surtout chez les personnes âgées) [27].

Les analyses d'essais, les méta-analyses, les études de pharmaco-épidémiologies et les données de pharmacovigilance ont permis de mettre en évidence trois types d'effets indésirables chez la classe des statines : le risque musculaire, le risque hépatique et le diabète [19].

I.7.2. Complication musculaire

Les complications musculaires énoncées par les essais cliniques sont multiples, parmi lesquelles nous pouvons citer les myalgies « simples » (crampes, raideurs musculaires), une

myosite entraînant un problème plus contraignant dû à une inflammation voire une nécrose du muscle et une rhabdomyolyse, pathologie la plus sévère, liée aux effets indésirables des statines (notamment en cas d'insuffisance rénale) [26].

Les Créatines Phosphokinase (CPK, enzymes musculaires que l'on retrouve dans le sang) sont des marqueurs de la sévérité de ces troubles. La concentration des CPK se trouve à la normale en cas de myalgie, augmentée lors de myosite ou encore dix fois supérieure à la normale en cas de rhabdomyolyse. Les différentes myopathies secondaires aux statines sont présentées dans le Tableau 5 [26][28].

Myopathie
Terme général faisant référence à une pathologie des muscles
Myalgie Douleur musculaire sans élévation de CPK
Myosite Symptômes musculaires avec faiblesse musculaire et élévation des CPK
Rhabdomyolyse Symptômes musculaires avec une élévation significative des CPK (> 10 fois la limite supérieure normale) et une élévation de la créatinine (en général avec des urines brunes et de la myoglobine dans les urines)

Tableau 5 : Définition des myopathies dues aux statines [26][28]

Les mécanismes impliqués dans la myotoxicité des statines sont complexes et ne sont pas encore totalement élucidés. Néanmoins, différents processus pourraient être impliqués dans cette dysfonction et l'origine principale viendrait de la diminution du mévalonate et du farnesyl pyrophosphate, résultant de l'inhibition de l'HMG-CoA Réductase [19].

En effet, cette inhibition pourrait [29] :

- Modifier le métabolisme énergétique ;
- Provoquer une dysfonction de la mitochondrie et de l'oxydation des lipides ;
- Induire l'apoptose cellulaire et la lyse membranaire en apportant des modifications sur le cholestérol présent au niveau de la membrane des cellules musculaires ;
- Perturber la synthèse des protéines musculaires en perturbant les différentes voies de signalisation ;
- Être l'évènement déclencheur du processus auto-immun musculaire (Myopathie nécrosante à médiation auto-immune).

Il existe différents facteurs pouvant aggraver ces troubles musculaires : une masse musculaire réduite (lié à un âge avancé, un handicap physique par exemple) provoquant l'accumulation de statines dans les muscles, des antécédents musculaires personnels ou familiaux, une polymédication ou une polypathologie (hypothyroïdie, insuffisance rénale/hépatique, alcool) [25].

Le risque de toxicité musculaire sous statine augmente en cas de co-prescription avec des médicaments potentiellement myotoxiques. Ce risque est également dose-dépendant [30] et

c'est la raison pour laquelle il est important de ne pas associer les statines (notamment celle métabolisée par les cytochromes P450 3A4 et 2C9) à des médicaments capables d'inhiber leur métabolisme et de ne pas prescrire de trop forte dose. L'exemple de la cérivastatine (STALTOR® et CHOLSTAT®) permet d'appuyer cette recommandation. En effet, cette statine était présentée comme ayant une bonne tolérance (surtout au niveau musculaire avec une incidence de l'élévation du taux de CPK comparable à celle observée sous lovastatine ou simvastatine). La dose recommandée en France était de 0,1 mg/j avec une dose maximale de 0,3 mg/j. Mais, de plus en plus de cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez les patients traités par l'association cérivastatine et gemfibrozil (majorant l'effet indésirable musculaire des statines). L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et les autres agences européennes décidèrent en juillet 2001 d'émettre une contre-indication pour cette association, permettant ainsi d'appuyer sur les risques d'atteintes musculaires déjà mentionnés dans le RCP et la notice patient de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Finalement, en août 2001, le laboratoire commercialisant la cérivastatine décida de la retirer du marché mondial, car beaucoup de rhabdomyolyses fatales ont été signalées, notamment aux États-Unis où la dose maximale recommandée était deux fois supérieure à celle recommandée en France [31].

I.7.3. Perturbation du bilan hépatique

L'hépatotoxicité semble être, dans la classe des statines, peu fréquente. Il a été noté, d'après la méta-analyse de Finegold et coll. [32], qu'une élévation asymptomatique des transaminases jusqu'à trois fois supérieures à la normale se produisait plus souvent sous statine que sous placebo [33].

Ce mécanisme d'action n'est pas encore élucidé et l'augmentation des transaminases a été observée avec tous les agents hypolipémiants, il pourrait s'agir d'un effet pharmacologique propre aux hypolipémiants. L'hypothèse émise pour cette élévation tiendrait d'une modification de la perméabilité des membranes hépatocytaires secondaire à l'accumulation de lipides altérés dans la cellule [34]. Cet effet secondaire, apparaissant en début de traitement, semble être réversible, dépendant de la dose et survenir de la même façon chez toutes les statines. Il faut également noter que les insuffisances hépatiques sont exceptionnelles.

Le suivi des transaminases chez un patient sous statine n'est alors pas recommandé. En revanche, un dosage initial avant de commencer un traitement par statine est préconisé et plus particulièrement chez le sujet âgé.

I.7.4. Effet diabétogène

Des analyses récentes faites sur des essais cliniques ont souligné que l'usage de statines pouvait être associé à une augmentation du risque de diabète de type 2 (DT2). Ce risque accru a été mis en évidence par l'étude JUPITER (augmentation de nouveau cas de DT2 sous rosuvastatine), l'étude SPARCL (augmentation de nouveau cas de DT2 sous atorvastatine) néanmoins contredites par l'essai WOSCOPS (réduction du risque de nouveau cas de DT2 sous pravastatine) [35].

Plusieurs méta-analyses ont établi un lien entre les statines et un effet diabétogène. De plus, certaines ont appuyé cette théorie et ont souligné un effet « dose », un effet « durée d'exposition » ainsi que le mécanisme d'action impliqué dans l'effet diabétogène [36].

- **Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials [37]**

L'étude avait pour but d'analyser s'il existe un lien entre le traitement par une statine et le potentiel risque d'apparition d'un diabète.

Cette méta-analyse a combiné 13 essais cliniques randomisés traitant du sujet et portant sur 91 140 participants.

Parmi ces individus, il a été dénombré 4 278 cas de diabète de type 2 (2 226 individus traités par statine vs 2 052 individus témoins) après 4 ans de traitement en moyenne.

La thérapie par une statine était associée à un risque accru de 9 % d'apparition de diabète de type 2, avec une légère hétérogénéité de résultats entre les essais, par rapport au placebo.

En outre, le risque de développer un diabète lorsque le participant était sous statine, d'après les résultats de l'étude, augmentait avec l'âge et 1 cas sur 255 patients traités durant 4 ans avait été recensé.

- **Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy [38]**

L'objectif de la méta-analyse était d'évaluer le risque d'incidence du diabète pour des sujets traités par statine en comparant les thérapies aux doses élevées par rapport aux doses modérées.

Elle rassemblait 5 essais cliniques randomisés portant sur 32 752 non diabétiques. Parmi ces individus, 2 749 ont développé un diabète et :

- 1 449 sujets avaient un dosage intense,
- 1 300 avaient un dosage modéré en statine.

Il y avait un risque d'apparition de près de 12 % chez les personnes traitées par une statine à dose intense, cela représente 2 cas de diabète en plus pour 1 000 patients/an. Ces résultats mettaient en évidence un « effet dose ».

En revanche, parmi les 6 684 participants ayant eu un trouble cardiovasculaire :

- 3 134 étaient sous dosage intense,
- 3 550 étaient sous dosage modéré.

Le risque d'apparition des événements cardiovasculaires était réduit de pratiquement 16 % chez les sujets du premier groupe.

- **Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study [39]**

L'objectif de cette étude était d'examiner s'il existait un risque d'apparition de diabète chez les patients traités par différentes statines. Elle analysait le temps qui s'écoulait durant la thérapie avant l'apparition de la pathologie et, en calculant le rapport de risque, déterminait s'il y avait un effet dose entre les différentes statines.

Les résultats de l'essai ont démontré que l'incidence du diabète augmentait bien avec la durée de traitement. De plus, en utilisant la pravastatine comme médicament référence pour les comparaisons, il a été prouvé qu'il y avait un risque accru d'apparition de diabète avec l'atorvastatine, la simvastatine (statines de forte intensité) ainsi que la rosuvastatine. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre la fluvastatine et la pravastatine.

- **Lower intensified target LDL-c level of statin therapy results in higher risk of incident diabetes: a meta-analysis [40]**

Le but de l'étude était de déterminer si le traitement par une statine avec comme objectif un taux de LDL-c cible bas, contribuait à favoriser le risque d'apparition du diabète.

Dans cette étude, 14 essais avec un total de 95 102 patients non-diabétiques ont été recensés :

- Pour un taux de LDL-c cible \leq à 1,80 mmol/L, le risque d'incidence du diabète augmentait de 33 % ;
- Pour un taux cible compris entre 1,80 et 2,59 mmol/L, le risque était augmenté de 16 % ;
- Et pour un taux \geq à 2,59 mmol/L, le risque de diabète n'augmentait pas.

Cette étude vient corroborer l'hypothèse selon laquelle les statines à forte intensité provoqueraient un risque plus élevé d'apparition de diabète.

- **HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials [41]**

L'équipe de recherche souhaitait déterminer si l'augmentation du risque de diabète était liée au mécanisme d'action des statines, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase. Leur hypothèse était que l'effet des statines avait un effet hyperglycémiant dû à leur mécanisme d'action.

Ils ont analysé, après avoir compilé des données de 43 études portant sur 223 463 participants, l'association entre l'effet hyperglycémiant et deux polymorphismes de mononucléotide du gène codant pour l'enzyme HMG-CoA réductase. Pour cela, ils ont évalué différents paramètres :

- La concentration plasmatique en lipide, glucose et insuline ;
- La masse corporelle ;
- Le tour de taille ;
- La prévalence et l'incidence du diabète de type 2.

Les variants nucléotidiques ont été choisis d'après leurs associations génétiques significatives avec le LDL-c, ces deux variants sont :

- Rs17238484 pour l'analyse principale ;
- Rs12916 pour l'analyse accessoire.

La présence des deux variants nucléotidiques a été associée à une diminution moyenne du taux de LDL-c plasmatique, mais elle a aussi été associée à une augmentation de la masse (0,30 kg), du tour de taille (0,32 cm), de la concentration glycémique (0,23 %) et de l'insuline (1,62 %).

De plus, la présence de l'un des allèles paraissait associée à une augmentation du risque de diabète de type 2 allant de 2 à 6 %.

L'étude montre bien que les statines, par leur effet hypolipémiant, augmentent bien le risque d'apparition de diabète. L'augmentation de la masse corporelle que peuvent provoquer les statines est également un facteur contribuant au développement du diabète.

Les mécanismes régissant l'effet diabétogène sont encore incompris mais différentes hypothèses ont été émises, les statines affecteraient la sécrétion de l'insuline ainsi que sa sensibilité de plusieurs façons [42].

La perturbation de la sécrétion d'insuline peut être due à :

- Un dysfonctionnement des canaux calciques des cellules pancréatiques entraînant une perturbation du cholestérol au niveau de ces cellules.
- L'inhibition de l'HMG-CoA réductase entraînant un dysfonctionnement de la fonction mitochondriale.
- L'inhibition de synthèse du cholestérol qui a pour conséquence une augmentation du LDL-c, cette augmentation provoque une apoptose des cellules du pancréas.

Celle de la sensibilité à l'insuline peut être due à :

- Un dysfonctionnement de la fonction mitochondriale provoquant une réduction de la sensibilité à l'insuline,
- Une diminution de la dépense d'énergie (diminution de l'activité physique) du notamment aux troubles musculaires provoqués par les statines,
- Une modification de l'absorption du glucose par une diminution de l'expression du transporteur du glucose de type 4.

Le risque d'apparition de diabète chez les patients sous statines est bien présent même s'il paraît faible. De nombreux facteurs de risque comme une glycémie à jeun, un taux de glycéride ou encore un IMC élevé peuvent favoriser cette apparition.

I.8. Indications

Des mesures hygiéno-diététiques sont d'abord recommandées avant toute mise en place d'un traitement médicamenteux (arrêt du tabac, limitation de l'alcool, pratique d'une activité physique régulière, mise en place d'un régime alimentaire adapté) [43].

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont toutes indiquées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans, en complément d'un régime alimentaire adapté, dans la diminution du taux de cholestérol total, de cholestérol-LDL chez le patient présentant une hypercholestérolémie modérée à sévère, pure (IIa) ou mixte (II et III). Elles sont mises en place lorsque la réponse aux mesures hygiéno-diététiques est insuffisante [18].

Les indications issues des résumés des caractéristiques des produits (RCP) des différentes statines commercialisées en France sont présentées dans l'annexe 2.

II. La personne âgée

Une personne âgée est une personne à l'âge avancé présentant des caractéristiques physiologiques et sociales particulières. Il n'est pas facile de donner une définition spécifique de la personne âgée, car elle dépend surtout d'un contexte (l'âge défini est différent en fonction des pays) et évolue avec le temps (augmentation de l'espérance de vie). Il est plus facile de parler de vieillissement que de « personne âgée ».

II.1. Vieillissement et implication physiopathologique

II.1.1. Définition du vieillissement selon l'OMS

Le vieillissement est « d'un point de vue biologique, le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Celle-ci entraîne une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès » [44]. C'est l'action du temps sur l'organisme qui, à terme, peut entraîner une diminution ses capacités physiologiques et psychologiques. Il y a une diminution de diverses capacités fonctionnelles et d'adaptation du corps face aux agressions extérieures et intérieures [45].

Néanmoins, il est essentiel de signifier que le vieillissement reflète une grande diversité et ne suit pas une logique linéaire. Tandis que certaines personnes de 80 ans jouissent d'une très bonne santé physique et mentale, d'autres personnes de 60 ans sont fragiles et peuvent nécessiter l'aide d'une tierce personne pour réaliser certaines activités, même les plus simples [44] [46].

Le vieillissement peut aussi être défini par une transition sociale ou environnementale (départ à la retraite, déménagement pour un lieu plus adapté à la personne) [44] [46]. À l'heure actuelle, on parle de 3^{eme} âge, voire de 4^{eme} âge.

Les personnes âgées constituent donc deux types de groupe :

- Un groupe d'individus hétérogène vis-à-vis des conséquences du temps sur l'organisme ;
- Un groupe d'individus homogène vis-à-vis de l'exposition à des problèmes identiques (cf. médicaments, environnements).

La vieillesse représente plusieurs états de santé complexes qui arrivent au fur et à mesure que l'âge de la personne avance. Ces états de santé ne constituent pas eux-mêmes des pathologies à proprement parler, mais découlent de plusieurs facteurs sous-jacents : la fragilité, l'incontinence urinaire, les chutes, la confusion ou encore les escarres. C'est ce que l'on appelle le syndrome gériatrique [44].

Il est possible d'associer l'idée de vieillissement à des pathologies qui lui sont propres comme le déficit auditif, la cataracte et le défaut de réfraction, les lombalgies et cervicalgies, l'arthrose, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, le diabète, la dépression et la démence [44] [46]. À mesure que le temps passe, la personne a de fortes probabilités de présenter plusieurs pathologies simultanément.

II.1.2. Les différents critères à prendre en compte chez la personne âgée

Les patients âgés sont bien évidemment différents des patients jeunes, mais ils sont surtout bien différents les uns des autres. Certains sont en bonne forme physique ou psychique alors que d'autres sont fragiles, dépendants, voire même grabataires.

Clinical Frailty Scale*	
 <p>1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.</p>	 <p>7 Severely Frail – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).</p>
 <p>2 Well – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.</p>	 <p>8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.</p>
 <p>3 Managing Well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.</p>	 <p>9 Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.</p>
 <p>4 Vulnerable – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.</p>	<p>Scoring frailty in people with dementia</p> <p>The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common symptoms in mild dementia include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.</p> <p>In moderate dementia, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.</p> <p>In severe dementia, they cannot do personal care without help.</p>
 <p>5 Mildly Frail – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.</p>	<p>* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008. 2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.</p>
 <p>6 Moderately Frail – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.</p>	

Tableau 6 : Echelle de fragilité clinique [47]

L'échelle de fragilité clinique (Tableau 6) proposée au Canada est une évaluation succincte de la robustesse/fragilité des patients âgés en fonction de leur posture et de leur démarche (d'après la publication de Rockwood K et coll) [48] :

1. Le patient âgé très en forme

Il s'agit d'une personne robuste, active, énergique et motivée. Elle pratique une activité physique régulière.

2. Le patient âgé en forme

Cette catégorie fait référence à une personne n'ayant aucun symptôme de maladie, mais reste moins en forme que la personne du groupe 1. Elle pratique une activité physique toutefois de façon occasionnelle (de manière saisonnière par exemple) et est assez active.

3. Le patient âgé se gérant bien

C'est une personne dont ses pathologies sont relativement bien maîtrisées, néanmoins elle ne pratique pas d'activité régulière hormis ses activités de routine.

4. Le patient âgé vulnérable

Cette catégorie concerne la personne dont, bien qu'elle ne dépende pas d'autres personnes au quotidien, les symptômes d'une maladie limitent l'activité. Cette personne se plaint régulièrement d'être « au ralenti » ou de se sentir fatiguée au cours de la journée.

5. Le patient âgé légèrement fragile

Il s'agit d'une personne qui est très clairement au ralenti et qui a besoin d'une aide extérieure dans les activités de la vie quotidienne. Cette légère fragilité va petit à petit troubler le quotidien de la personne comme les travaux ménagers, les courses, les promenades en extérieur.

6. Le patient modérément fragile

C'est une personne ayant besoin d'une aide pour toutes activités d'intérieur et d'extérieur. À son domicile, elle se retrouve souvent confrontée à des problèmes bien particuliers comme le fait d'utiliser les escaliers ou bien d'avoir besoin d'aide pour se laver ou encore se vêtir.

7. Le patient âgé sévèrement fragile

Pour cette catégorie, le sujet est complètement dépendant, quelle qu'en soit la cause (physique ou cognitive). Toutefois, il semble stable et ne présente pas de grand risque de mourir (dans un délai de moins de 6 mois).

8. Le patient âgé très sévèrement fragile

Là encore, la personne est complètement dépendante, elle approche de la fin de vie. En règle générale, elle a beaucoup de mal à récupérer, même d'une maladie bénigne.

9. Le patient en phase terminale

Ce sont les personnes en fin de vie. Cette catégorie comprend les personnes ayant une espérance de vie inférieure à 6 mois.

Chez la personne âgée, il y a d'autres notions à prendre en compte lors de la prescription d'un médicament : l'évaluation de l'espérance de vie résiduelle et de la finalité du traitement (projet de soin curatif ou préventif). Elles permettent d'évaluer le projet d'instauration, la continuité ou bien l'arrêt d'un traitement préventif ou curatif.

Le modèle de la pyramide tronquée (Figure 12) proposé d'après la publication de Holmes HM et coll. [49] schématise les axes principaux ainsi que le niveau du patient à considérer pour cibler une prescription médicamenteuse. Elle se base sur quatre paramètres à retenir lors d'une décision médicale qui sont [50] :

- 1) L'espérance de vie du patient ;
- 2) Le temps à attendre avant l'apparition des bénéfices du traitement ;
- 3) Les objectifs thérapeutiques ;
- 4) Les cibles du traitement.

La base et le sommet de la pyramide définissent l'ensemble des traitements appropriés et tiennent compte des quatre paramètres vus précédemment.

À la base, l'espérance de vie est encore suffisamment longue pour pouvoir atteindre le temps pour obtenir le bénéfice d'un médicament, et les objectifs de soins sont encore curatifs et préventifs. Aussi, les médicaments possibles pour les personnes âgées dans ces conditions sont nombreux.

Avec une espérance de vie qui diminue, les soins glissent vers des objectifs palliatifs plutôt que curatifs et préventifs. Aussi, les médicaments utiles aux personnes âgées sont moins nombreux.

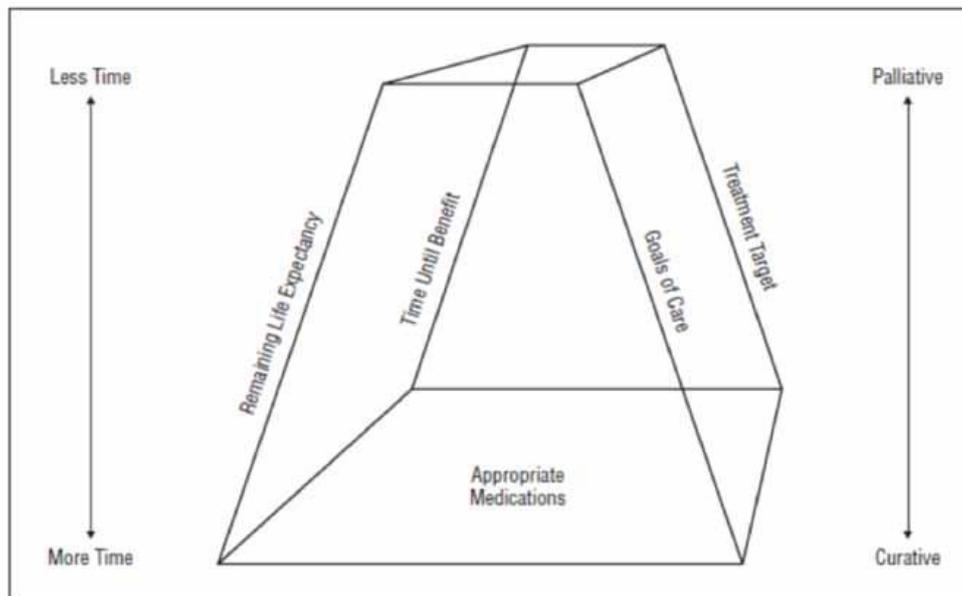


Figure 12 : Modèle de la pyramide pour la prescription de médicament chez la personne âgée [50]

Typiquement, les statines permettent de discuter de la stratégie de prise en charge du patient. En effet, les effets thérapeutiques de cette classe de médicament mettent du temps à apparaître. Mais une fois que le traitement est stoppé, les effets pharmacologiques persistent dans le temps.

II.2. La prévention

La prévention est un ensemble de mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité d'un évènement que l'on peut prévoir et dont on pense qu'il induirait une potentielle maladie, un handicap ou un accident. Elle se divise en trois catégories : « Primaire », « Secondaire » et « Tertiaire ». Ces trois catégories correspondent à des états successifs de la maladie [51].

La prévention permet de mettre en place des moyens destinés à éviter l'apparition de pathologie, de mettre en place des thérapies adaptées et enfin de faciliter la réinsertion sociale d'un malade.

II.2.1. Primaire

Elle débute avant l'apparition de la maladie. Pour l'OMS, il s'agit d'un ensemble de moyens visant à réduire l'incidence¹ d'une maladie dans une population et donc à réduire, autant que faire se peut, les risques d'apparition de nouveaux cas. Elle prend en compte différents

¹ Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période et pour une population déterminée. Aussi, l'incidence est un critère majeur à prendre en considération pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie.

paramètres comme la conduite individuelle à risque, les risques environnementaux ou encore les risques sociétaux [51].

II.2.2. Secondaire

Elle débute dès l'apparition de la maladie et a pour but de diminuer la prévalence² d'une maladie au sein d'une population. Elle met en place des moyens afin d'agir dès le début de la pathologie. Cela permet d'éviter l'évolution de la maladie et de supprimer les différents facteurs de risques possibles. Le dépistage, le diagnostic et le traitement sont des moyens essentiels utilisés dans la prévention secondaire [51].

II.2.3. Tertiaire

Elle apparaît au moment où la maladie est installée. La prévention tertiaire permet de diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population. Cela aura pour conséquence de réduire les complications et la rechute de la maladie, les possibles risques d'invalidités et de limiter les effets de la pathologie et des traitements associés [51].

II.2.4. La place de la prévention chez la personne âgée

La prévention joue un rôle essentiel chez le sujet âgé. Elle porte principalement sur les accidents (chutes...), les maladies, les possibles risques iatrogènes, les troubles psychiques et bien d'autres encore. Elle ne s'applique pas de la même manière suivant le cas et dépendra de l'état général de la personne [52].

Chez les sujets de la catégorie 1, 2 et 3 de l'échelle de fragilité clinique, la prévention primaire et secondaire ainsi que la prévention des fragilités auront une place importante.

Chez les sujets de la catégorie 4, 5 et 6, il est souvent question d'une polymédication et de régulières hospitalisations. Dans ce cas, la prévention secondaire et tertiaire associée à la prévention plus accrue de la fragilité, des risques iatrogènes et des accidents du quotidien (chutes) seront des paramètres essentiels.

Chez les sujets de la catégorie 7,8 et 9, la prévention tertiaire, des accidents du quotidien et des accidents iatrogènes sont les plus importants.

II.3. Les pathologies associées à la vieillesse

Comme la fréquence d'apparition de maladies chroniques augmente significativement avec le temps, la plupart des personnes âgées souffrent d'une accumulation de pathologies chroniques fréquemment interdépendantes [44]. Cette polypathologie est régulièrement la cause de l'incapacité et de la perte d'indépendance de la personne âgée.

² Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Pour une affection donnée, elle est calculée en rapportant à la population totale, le nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population (que le diagnostic ait été porté anciennement ou récemment). La prévalence est une proportion qui s'exprime généralement en pourcentage.

La polyopathie est définie comme la présence chez une personne de plusieurs affections caractérisées (au moins deux maladies chroniques), entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois [53].

Les affections aiguës contribuent à la décompensation des pathologies chroniques et conduisent à l'entrée dans la fragilité ou l'aggravation de la fragilité. La personne est plus sensible et met beaucoup plus de temps à se remettre de ces affections [54].

II.3.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est pathologie neurodégénérative complexe et lente qui entraîne un dysfonctionnement des neurones au niveau de l'hippocampe (structure cérébrale impliquée dans la mémoire) et qui s'étend sur le reste du cerveau. Cette pathologie se manifeste d'abord par des pertes de mémoires puis par des troubles des fonctions exécutives et de l'orientation spatio-temporelle [55].

Rare avant 65 ans, elle concerne 900 000 personnes en France et touche 15 % de la population à 80 ans [56].

II.3.2. Troubles neuropsychiatriques [57]

Beaucoup de troubles psychiatriques apparaissent progressivement avec l'âge. En effet, le vieillissement expose le sujet âgé à des événements marquants de la vie comme la perte, le deuil, la fragilisation psychologique, la perte d'autonomie.

Parmi ces troubles, nous retrouvons :

- Déficit neurosensoriel ; il s'agit de l'altération des sens :
 - La vue : apparition de presbytie, glaucome, cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)...
 - L'ouïe : presbyacousie, surdité...
- Syndrome confusionnel

Désorganisation du fonctionnement cérébral correspondant à une atteinte brutale et aiguë des fonctions cognitives et comportementales, non due à des lésions cérébrales [58].

Il s'agit d'un syndrome réversible caractérisé par une désorientation temporo-spatiale, des troubles de la mémoire et de l'attention (avec notamment une apathie, une hypersomnie). Il est souvent associé à une anxiété.

- État dépressif

Il s'agit concrètement d'un trouble de l'humeur entraînant une vision pessimiste en général et peut retentir très fortement sur la vie quotidienne (perte du sommeil, trouble de l'appétit, perte de performances intellectuelles et isolement) [59].

- État anxieux

Maladie psychique fréquente, elle touche n'importe quelle tranche d'âge et s'exprime sous diverses formes comme la phobie, les paniques [60].

Le trouble anxieux (différent de l'anxiété passagère ou de la peur) se définit comme une anxiété qui s'installe dans le temps, se réitère, survient à n'importe quel moment de la journée et sans forcément de raison particulière.

- Syndrome démentiel

Pathologie caractérisée par un affaiblissement voire une perte de la fonction intellectuelle aboutissant à la perte d'autonomie ainsi qu'à des troubles du comportement [61].

Elle est due à des lésions structurelles du cerveau et s'établit de manière progressive et de façon irréversible.

- Maladie de Parkinson

Maladie neurodégénérative résultant de la mort lente et progressive de neurones du cerveau. La zone du cerveau atteinte est impliquée dans le contrôle des mouvements, les personnes atteintes auront alors des gestes rigides, saccadés et incontrôlables (syndrome parkinsonien) [62].

En France, on compte plus de 160 000 personnes atteintes de cette maladie. C'est la deuxième maladie neurodégénérative derrière la maladie d'Alzheimer et la deuxième cause de handicap. Elle est diagnostiquée en moyenne à 55 ans [63].

- Psychose, délires, hallucinations (surtout chez les malades psychiatriques).

II.3.3. Autres troubles

II.3.3.1. Trouble de la marche et de l'équilibre, chutes [57]

Les troubles de la marche et de l'équilibre sont fréquents chez la personne âgée. Ils sont d'origine neurologique, douloureuse, psychique et surtout iatrogène.

Ce sont de véritables problèmes de santé publique pouvant aboutir à des chutes et engendrer de nombreux traumatismes. Ces traumatismes (fractures, plaies, hématomes) sont des motifs d'hospitalisation et peuvent avoir pour conséquence d'engendrer une perte d'autonomie et de mobilité ou encore d'amplifier les troubles de la marche.

Ainsi, il y aura une diminution de l'activité physique et de l'autonomie.

II.3.3.2. Dénutrition [57]

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la dénutrition est « le déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires, notamment au niveau musculaire, qui ont des conséquences fonctionnelles délétères » [64].

C'est donc une diminution des apports alimentaires qui a pour conséquence des carences et à terme une dégradation de l'état de santé. Ceci peut se faire de manière progressive ou apparaître brutalement.

Différents facteurs sont liés à cela :

- L'environnement psycho-social, notamment l'isolement, le repli sur soi, le deuil d'un proche, les difficultés financières... ;
- Les pathologies aiguës ou chroniques (douleurs, cancer, pathologies ortho-rhino-laryngées entraînant un trouble de la déglutition, les troubles bucco-dentaires, les troubles neurologiques par exemple) ;
- Les régimes restrictifs ;
- Certains traitements médicamenteux.

Les conséquences de la dénutrition sont importantes, affaiblissant la personne et l'exposant à de possibles autres infections, à une fatigue, une faiblesse musculaire, une dégradation neurologique et psychique, allant même jusqu'à entraîner une perte d'autonomie.

II.3.3.3. Arthrose et ostéoporose [57]

L'arthrose, maladie touchant les articulations, est fréquente avec l'âge. En effet, le cartilage se régénère de moins en moins chez le sujet âgé, jusqu'à disparaître. Elle touche les articulations du genou, du poignet, de la main et des hanches. Le patient a des douleurs lorsqu'il fait un mouvement et peut, à terme, subir un raidissement des articulations et ainsi une perte d'autonomie.

L'ostéoporose est une maladie dégénérative du système osseux, l'équilibre entre ostéosynthèse et l'ostéolyse est perturbé. Elle a pour conséquence d'induire une fragilité osseuse et une augmentation du risque de fracture.

II.3.3.4. Syndrome d'immobilité [57]

Le syndrome d'immobilité réunit tous les troubles liés à l'alitement ou à une réduction de l'activité. Ce syndrome fait généralement suite à un état pathologique. Parmi ces troubles, nous retrouvons les escarres, la fonte musculaire, les phlébites, l'hypotension orthostatique, la désadaptation posturale et à l'effort et les problèmes respiratoires, vésicaux, digestifs.

Ce syndrome provoque alors une diminution de la capacité physique du sujet âgé pouvant même, à terme, provoquer une invalidité.

II.4. Les problématiques cardiovasculaires

II.4.1. Les chiffres

1. Dans le monde

Les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Il est estimé en 2017 que plus de 17,7 millions de personnes sont décédées d'une MCV, représentant 31 % de la mortalité mondiale totale. Parmi ces nombreux décès, 7,4 millions sont imputés à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un accident vasculaire cérébral (AVC) [65].

Il est évalué que d'ici à 2030, environ 23,6 millions de personnes décéderont d'une MCV et principalement de cardiopathies et d'AVC. Ces affections resteront la cause principale de mortalité dans le monde [66].

2. En France

En France, les troubles cardiovasculaires représentent la deuxième cause de mortalité juste après les cancers [67]. Chez les femmes et les personnes de plus de 65 ans, il s'agit de la première cause de mortalité. Elles sont à l'origine de plus de 150 000 décès par an et parmi ces décès, 27 % sont dus aux infarctus du myocarde (IDM), 25 % aux AVC et 23 % aux insuffisances cardiaques [68] [69].

Les MCV représentent un coût important dans les dépenses de santé en France. Elles sont responsables de plus d'un million de patients hospitalisés en 2016 [70].

II.4.2. Les maladies cardiovasculaires

Les MCV regroupent un ensemble de troubles touchant le cœur et les vaisseaux sanguins.

Parmi ces différentes pathologies, nous retrouvons [65] :

- Les cardiopathies coronariennes

Elles touchent les vaisseaux irriguant le cœur et peuvent entraîner un IDM ou une angine de poitrine [71].

L'IDM, également appelé crise cardiaque, est une obstruction totale d'une artère coronaire. Cela empêche le cœur de recevoir du sang et par conséquent de l'oxygène, vital au bon fonctionnement des cellules myocardiques.

L'angine de poitrine est une obstruction partielle des artères du myocarde. L'apport de sang sera insuffisant et le cœur fonctionnera difficilement.

- Les maladies cérébro-vasculaires

Ce sont des pathologies qui affectent les vaisseaux du cerveau et peuvent provoquer un accident vasculaire cérébral. On décèle deux types d'AVC [71] :

- ➔ L'AVC ischémique. Il y a obstruction complète d'une artère par un caillot sanguin et le sang ne parvient plus au cerveau ;
- ➔ L'AVC hémorragique. Une artère cérébrale se rompt, entraînant une hémorragie au niveau du cerveau.

- Les artériopathies périphériques

Il s'agit d'une obstruction partielle ou totale d'artère des membres supérieurs et inférieurs. Les plaques d'athérome présentes dans l'artère vont diminuer le diamètre du vaisseau, l'apport de sang et d'oxygène dans les membres sera diminué. Les muscles seront insuffisamment alimentés en oxygène et cela provoquera une ischémie [71].

- Les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques et résultant d'un rhumatisme articulaire aiguë (dû à une bactérie streptocoque) [65].
- Les cardiomyopathies

- L'insuffisance cardiaque

Il s'agit de l'incapacité du cœur à assurer le débit sanguin nécessaire aux besoins de l'organisme [72].

- Les cardiopathies congénitales
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires

Il s'agit d'une obstruction veineuse des jambes par un caillot qui peut à tout moment se libérer et migrer vers le cœur ou les poumons.

II.4.3. Les facteurs de risque cardiovasculaire

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont des paramètres impliqués dans l'augmentation du développement d'une pathologie cardiovasculaire. Ils sont de deux types : acquis (en lien avec la génétique : âge, sexe...) ou environnementaux.

Les principaux facteurs liés aux troubles cardiovasculaires sont [73] [74] :

- L'âge

C'est un facteur de risque, car il reflète la durée d'exposition d'un individu par rapport aux autres facteurs de risque. Le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge.

Ainsi, on considère comme des facteurs de risque :

- ➔ Au-delà de 50 ans pour les hommes ;
- ➔ Au-delà de 60 ans pour les femmes.

- L'hérédité

La prédisposition familiale est un facteur important. Si un ou plusieurs parents du premier degré ont été touchés par une pathologie cardiovasculaire, les risques de développer un trouble sont importants. Ce risque augmente qu'autant plus que l'âge d'apparition dans la famille est précoce (homme avant 55 ans, femme avant 65 ans).

- Le tabac

C'est le facteur de risque le plus important. Le tabac est impliqué dans la diminution du diamètre des artères, dans la formation de caillots sanguins et dans les troubles du rythme cardiaque. Associé à d'autres facteurs de risques, il augmente fortement le développement des MCV.

- Les dyslipidémies

La perturbation du bilan lipidique est liée à l'augmentation des pathologies cardiovasculaires.

Un taux élevé de LDL-c ainsi qu'une baisse du taux de HDL-c sont souvent associés à une augmentation de la mortalité.

- L'hypertension artérielle (HTA)

La tension artérielle est la pression exercée par le flux sanguin sur les parois des artères. Au niveau des mesures, l'HTA est définie par une pression systolique (quand le cœur se contracte) supérieure à 140 mmHg et/ou une pression diastolique (quand le cœur se relâche) supérieure à 90 mmHg.

- Le régime alimentaire

C'est l'un des plus importants risques avec le tabac. Une alimentation riche en sucres et en acides gras saturés est impliquée dans la formation des plaques d'athéromes et peut favoriser l'apparition de troubles cardiovasculaires.

- Le diabète

Actuellement défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L lors de deux mesures. Quand le diabète est mal contrôlé, l'excès de glucose peut fortement perturber la paroi des artères.

- L'obésité et le surpoids

L'obésité est déterminée par l'indice de masse corporelle (IMC), c'est-à-dire le poids/(taille)².

Les valeurs normales chez l'homme sont comprises entre 20 et 25 tandis que chez la femme, elles sont comprises entre 19 et 24.

On parle de surpoids lorsque l'IMC est au-delà de 25 et d'obésité lorsqu'il est au supérieur de 30.

La répartition des graisses corporelles est aussi un paramètre important. En effet, si l'excédent de graisse se concentre au niveau de la taille et du ventre, le risque cardiovasculaire est augmenté. On parle d'obésité abdominale quand le tour de taille est supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme.

- La sédentarité

Lorsque le sujet ne pratique pas ou peu d'activité physique (moins de 30 minutes par jour), la sédentarité favorise la survenue ou l'aggravation des autres facteurs de risques.

- La consommation d'alcool

La consommation excessive d'alcool favorise l'augmentation de la pression artérielle et le poids. Plus de trois verres par jours chez l'homme et deux verres chez la femme ont pour conséquence d'augmenter les risques cardiovasculaires (RCV).

L'accumulation des facteurs de RCV va potentialiser le risque d'apparition de troubles cardiovasculaires, c'est-à-dire qu'ils peuvent s'aggraver mutuellement (Figure 13).

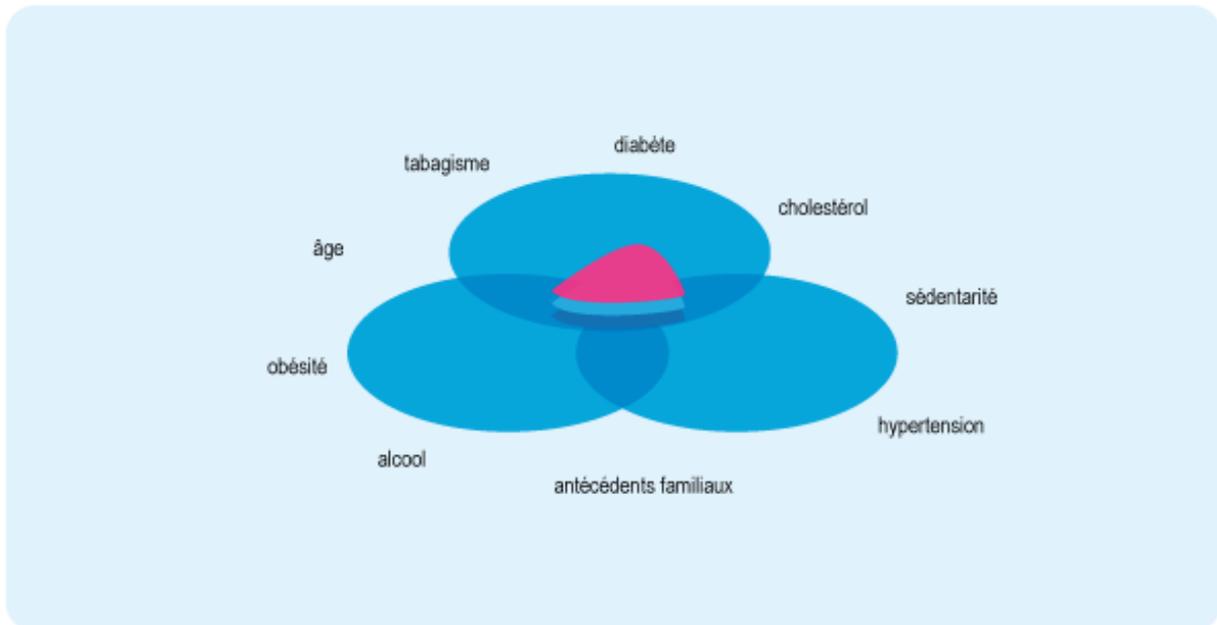


Figure 13 : Les facteurs de risques cardiovasculaires (cnamts 2010) [73]

II.4.4. Évaluation du risque cardiovasculaire [75] [76]

Le risque cardiovasculaire est la probabilité de survenue d'évènement cardiovasculaire majeur chez une personne sur une période donnée.

L'évaluation du risque cardiovasculaire se fait aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire.

En France, l'évaluation du risque cardiovasculaire se fait à l'aide de l'outil proposé par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) : l'outil Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Cet outil évalue le risque de maladie cardiovasculaire fatale à dix ans et est basé sur une étude de cohorte de 205 178 personnes de la population générale de douze pays européens [77].

En prévention primaire, chez le patient adulte entre 40 et 65 ans, SCORE évalue la mortalité cardiovasculaire à 10 ans en prenant en compte l'âge, le sexe, la pression artérielle, le cholestérol total et le tabagisme. Il permet ensuite d'établir un classement des risques cardiovasculaires (Tableau 7).

Faible	Score < 1 %
Modéré	1 % ≤ Score < 5 % Diabète de type 1 ou 2, patient de moins de 40 ans sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible
Élevé	5 % ≤ Score < 10 % Diabète de type 1 ou 2 : <ul style="list-style-type: none"> • patient de moins de 40 ans, avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible • âge supérieur ou égal à 40 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire ni atteinte d'organe cible Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée Tension artérielle ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	Score ≥ 10 % Diabète de type 1 ou 2, âge supérieur ou égal à 40 ans, avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire ou atteinte d'organe cible Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)

Tableau 7 : Classement du niveau de risque cardiovasculaire [75]

Le système SCORE n'étant pas valable chez les moins de 40 ans et les plus de 65 ans, l'estimation du RCV s'établit en fonction des facteurs de RCV usuels (tabac, pression artérielle, antécédents cardiovasculaires). En revanche, chez le sujet âgé présentant un diabète, une HTA élevée, une insuffisance rénale ou encore une hypercholestérolémie familiale, l'évaluation du RCV global se fera à part en raison des RCV élevés qu'il présente.

En prévention secondaire, les patients sont d'emblés classés comme ayant un risque de troubles cardiovasculaires très élevé.

Aux États-Unis, l'évaluation du risque est établie selon l'outil Pooled Cohort Equation (PCE). Il estime le risque de survenue de premier évènement cardiovasculaire grave à dix ans (IDM, AVC, mortel ou non). À la différence de SCORE, le PCE tient compte des origines ethniques. Ce modèle est donc adapté chez les populations noires et blanches Américaines de 40 à 75 ans [78].

En Grande-Bretagne est utilisé l'outil QRISK, il évalue les risques de développer une maladie cardiovasculaire au cours des 10 prochaines années chez les 30-74 ans (Tableau 8). En prévention primaire, il y a d'abord un premier repérage des patients susceptible d'être à haut RCV. Parmi ces sujets, si le risque à dix ans est supérieur à 10 % (SCORE), il doit y avoir une évaluation plus précise du risque à l'aide de l'outil QRISK [78] [79].

Risques d'apparition de maladies cardiovasculaires à 10 ans	
Faible	QRISK < 10 %
Moyen	10 % ≤ QRISK < 20 %
Élevé	QRISK ≥ 20 %

Tableau 8 : Niveau de risque d'apparition de maladie cardiovasculaire établie d'après l'outil QRISK

II.4.5. La place des statines et leurs recommandations [78]

Des règles hygiéno-diététiques seront d'abord établies chez tous les sujets. Parmi ces règles, nous retrouvons l'arrêt du tabac pour les personnes fumeuses, un régime alimentaire adapté et la pratique d'une activité physique régulière et adaptée. Si malgré ces mesures, les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, il sera alors envisagé la mise en place d'un traitement hypolipémiant.

Les statines sont utilisées en traitement de première intention au vu de l'efficacité qui a été démontrée dans la réduction des événements cardiovasculaires. Le choix de la molécule et de sa posologie dépendra de deux paramètres : le taux de réduction de LDL-c que l'on vise et l'intensité du principe actif. Les statines, en fonction de la molécule et de son dosage, ont différentes cibles thérapeutiques et sont classées en trois catégories (Tableau 9) [78] :

- 1) Les traitements d'intensité élevée cibleront une baisse du taux de LDL-c d'au moins 40 % ;
- 2) Les traitements d'intensité modérée cibleront une baisse du taux de LDL-c entre 30 et 39 % ;
- 3) Les traitements d'intensité faible cibleront une baisse du taux de LDL-c de moins de 30 %.

Médicaments	Posologie (mg/j)					Pas d'AMM / non recommandé
	5	10	20	40	80	
Fluvastatine			Intensité faible	Intensité faible	Intensité moyenne	LP
Pravastatine		Intensité faible	Intensité faible	Intensité moyenne		
Simvastatine		Intensité faible	Intensité moyenne	Intensité moyenne	Intensité élevée	
Atorvastatine		Intensité moyenne	Intensité moyenne	Intensité élevée	Intensité élevée	
Rosuvastatine	Intensité moyenne	Intensité moyenne	Intensité élevée	Intensité élevée		

Tableau 9 : Intensité des différentes statines en fonction de leurs posologies [78]

- **Recommandations françaises [78]**

Il faut noter que les recommandations française présentant les modalités de prise en charge des principales dyslipidémies, établies en février 2017, ont été abrogées à la suite d'une décision du Collège de l'HAS en novembre 2018 [80].

L'indication pour introduire une statine va dépendre du taux de LDL-c et du nombre de facteurs de risques associés.

Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDL-cholestérol	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Risque faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Risque modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Risque élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
Risque très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

Tableau 10 : Modalité de la prise en charge de l'hypercholestérolémie [75]

L'objectif thérapeutique (Tableau 10) est le suivant :

- LDL-c < 1,90 g/L en l'absence de facteur de risque ;
- LDL-c < 1,30 g/L en présence d'un facteur de risque ;
- LDL-c < 1,00 g/L en présence d'au moins deux facteurs de risques ;
- LDL-c < 0,70 g/L chez un patient à haut RCV (prévention secondaire ou diabétique de type II à haut risque)

Pour les trois premiers groupes, le traitement de première intention sera la mise en place de règles hygiéno-diététiques. S'il y a échec de l'objectif thérapeutique (après trois mois de traitement), on envisagera de mettre en place un traitement hypolipémiant.

Pour le dernier groupe, des règles hygiéno-diététiques ainsi qu'un traitement hypolipémiant seront mis en place. En deuxième intention après échec de l'objectif, on intensifiera le traitement hypolipémiant en augmentant la dose ou en associant la statine à un autre traitement hypolipémiant.

En prévention primaire, il sera recommandé d'augmenter progressivement la dose de statine jusqu'à obtenir le taux de LDL-c cible. En prévention secondaire, une statine de forte intensité sera alors recommandée.

- Recommandations européennes [78]

Elles ont été établies par l'ESC/EAS.

Les recommandations européennes placent les statines comme traitement hypolipémiant de première intention en association avec des règles hygiéno-diététiques.

Elles évaluent les RCV basés selon le système SCORE établie par la société européenne de cardiologie.

Les recommandations établissent quatre types de RCV (Tableau 10) ainsi qu'une valeur cible de LDL-c qui définit la stratégie thérapeutique adaptée.

- 1) Chez les patients à très haut RCV (LDL-c > 0,7 g/L) et dont le risque SCORE à dix ans est > 10 %, en prévention secondaire et présentant :
 - Un diabète ;
 - Une pathologie cardiovasculaire ;
 - Une insuffisance rénale chronique modérée à sévère.

La cible de LDL-c est < 0,7 g/L ou une réduction d'au moins 50 % si le taux basal de LDL-c se situe entre 0,7 et 1,35 g/L. Les traitements peuvent être Atorvastatine dosée à 40-80 mg ou Simvastatine dosée à 80 mg.

- 2) Chez les patients à haut RCV (LDL-c > 1 g/L) et dont le risque SCORE à dix ans est de 5-10 % :

La cible de LDL-c est < 1 g/L ou une réduction d'au moins 50 % si le taux basal de LDL-c se situe entre 1 et 2 g/L. Ces objectifs seront atteints par la prescription d'une statine à la dose maximale recommandée ou tolérée comme : Atorvastatine dosée à 20-80 mg ou Simvastatine dosée à 80 mg.

- 3) Chez les patients à RCV modéré (LDL-c > 1,3 g/L), avec un risque SCORE à dix ans 1-5 % :

Il est nécessaire de cibler le LDL-c < 1,15 g/L et d'introduire une statine en cas d'échec d'une thérapie non médicamenteuse avec Simvastatine dosée à 20-40 mg ou Atorvastatine à 10 mg.

- 4) Chez les patients à RCV faible (LDL-c > 1,9 g/L) malgré l'application de règles hygiéno-diététiques et avec un risque SCORE < 1 % :

La cible du LDL-c est < 1,15 g/L. On peut instaurer comme traitement Fluvastatine dosée à 20-40 mg, Pravastatine dosée à 10-40 mg ou encore Simvastatine dosée à 10 mg.

- Recommandations américaines [78]

En 2013, l'American Heart Association (AHA) et l'American College of Cardiology (ACC) ont émis de nouvelles recommandations sur la prise en charge du LDL-cholestérol aux Etats-Unis. En 2018, une réactualisation de ces recommandations a été présentée au congrès de l'AHA et publiée dans le Journal de l'ACC et la revue Circulation [81].

Pour tous et à tous âges, elles préconisent des règles hygiéno-diététiques adaptées dans le but de prévenir les troubles cardiovasculaires et diminuer les facteurs de risque.

En prévention primaire :

- A partir de 21 ans, chez le sujet ayant une hypercholestérolémie primaire avec un LDL-c supérieur à 1,9 g/L, on recommande de prescrire une statine d'intensité élevée, sans estimer le RCV à 10 ans et en l'absence de causes secondaires. Le but sera d'obtenir une baisse de 50 % du taux de LDL-c ;
- Chez le patient diabétique :
 - Entre 40 et 75 ans avec un LDL-c compris entre 0,70 et 1,89 g/L, un traitement par statine à dose modérée ;
 - Avant 40 ans, après 75 ans ou si le LDL-c est inférieur à 0,7 g/L, il faut évaluer la balance bénéfices/risques ainsi que les préférences du sujet avant de démarrer, maintenir ou augmenter le traitement par statine ;
- Chez le patient sans diabète, ayant entre 40 et 75 ans avec un taux de LDL-c compris entre 0,70 et 1,89 g/L, il faut évaluer le RCV à 10 ans :
 - RCV supérieure à 7,5 %, l'instauration de la statine à dose modérée ou intense est recommandée ;
 - RCV compris entre 5 et 7,5 %, il est possible de mettre en place une thérapie par statines à dose modérée.
- Chez le patient ayant un LDL-c inférieur à 1,9 g/L et ayant moins de 40 ans ou plus de 75 ans, ou présentant un RCV à 10 ans inférieurs à 5 %, le traitement par une statine peut être envisagé dans différents cas :
 - En cas d'antécédent familial de MCV ;
 - Un LDL-c supérieur à 1,6 g/L.

Elles se basent sur le pourcentage de réduction du taux basal de LDL-c et permettent de déterminer quelle statine est mise en place et à quelle intensité.

En prévention secondaire :

- Les patients ayant jusqu'à 75 ans peuvent être traités par une statine de haute intensité
- Les patients de plus de 75 ans seront eux plutôt traités par une statine d'intensité moyenne.

- Recommandations du Royaume-Uni [78]

Elles ont été établies en 2014 par la National Institute of Health and Care Excellence (NICE).

En prévention primaire, une modification du mode de vie du sujet doit être faite en priorité. Une fois cette modification faite, il est conseillé de réévaluer leurs RCV quelque temps après.

Il est d'ailleurs recommandé de mettre en place un traitement par statine dans le cadre de la prévention primaire chez les sujets :

- Ayant une RCV supérieure à 10 % à 10 ans ;
- Diabétique de type 1 depuis plus de 10 ans ou ayant une néphropathie ;
- Diabétique de type 2 avec un RCV supérieure à 10 % à 10 ans également ;
- Souffrant d'une insuffisance rénale chronique.

Il est recommandé d'utiliser une statine de forte intensité quand il est nécessaire de traiter le patient.

Les statines sont regroupées en trois catégories d'intensité différentes (Tableau 9) selon le pourcentage de réduction des LDL-C qu'elles induisent :

- Faible intensité si la réduction est de 20 % à 30 % ;
- Intensité modérée si la réduction est de 31 à 40% ;
- Intensité élevée si la réduction est supérieure à 40 %.

En prévention primaire, un traitement par 20 mg/j d'atorvastatine est recommandé.

Chez les patients présentant une MCV, il est recommandé de débiter le traitement par 80 mg d'atorvastatine et de réduire la posologie en cas de potentielle interaction médicamenteuse, de risque élevé d'effets indésirables ou selon la préférence du patient. Le traitement par statine ne doit pas être retardé pour prendre en charge les facteurs de risque modifiables ou en cas de syndrome coronarien aigu.

La Figure 14 décrit les différentes recommandations de chaque instance en incluant les sujets à risques à partir de 40 ans selon leur outil.

On remarque qu'à partir de 65 ans, SCORE ne peut être appliqué, mais il est possible d'établir une thérapie par statine en fonction des facteurs que présente le patient (HTA, tabagisme...). En revanche, les directives 2014 de NICE fournissent des recommandations pour les sujets allant jusqu'à 85 ans.

Hormis celles de NICE, peu de recommandations sont clairement établies chez les personnes du 4^e âge.

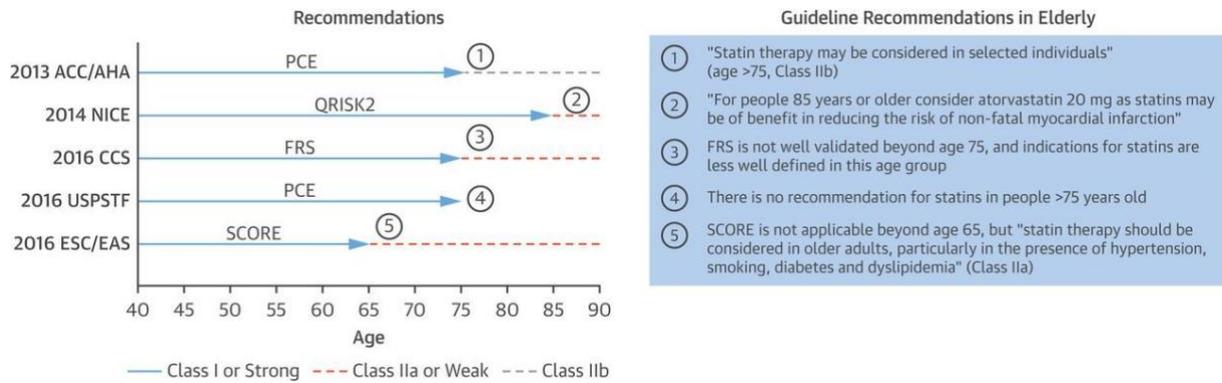


Figure 14 : Recommandations à l'internationale [82]

II.5. Troubles musculaires du sujet âgé

Avec le temps, la fonction musculaire du corps humain se modifie. En effet, la masse musculaire diminue avec l'âge et la force musculaire en fait de même.

La diminution de cette masse musculaire s'effectue de manière progressive et se nomme la sarcopénie.

II.5.1. Bref rappel physiologique du muscle

Le muscle est un organe permettant la locomotion. Il est également impliqué dans l'équilibre métabolique, la captation du glucose, le stockage du glycogène, l'oxydation des lipides, la libération d'acides aminés ainsi que dans la production d'énergie [83].

Le muscle strié (Figure 15) est un élément composé de deux types de fibre : type I (fibre lente, endurante) et type II (fibre rapide, puissante mais peu endurante). Ces fibres sont constituées de myofibrilles segmentées d'unités contractiles, les sarcomères [84].

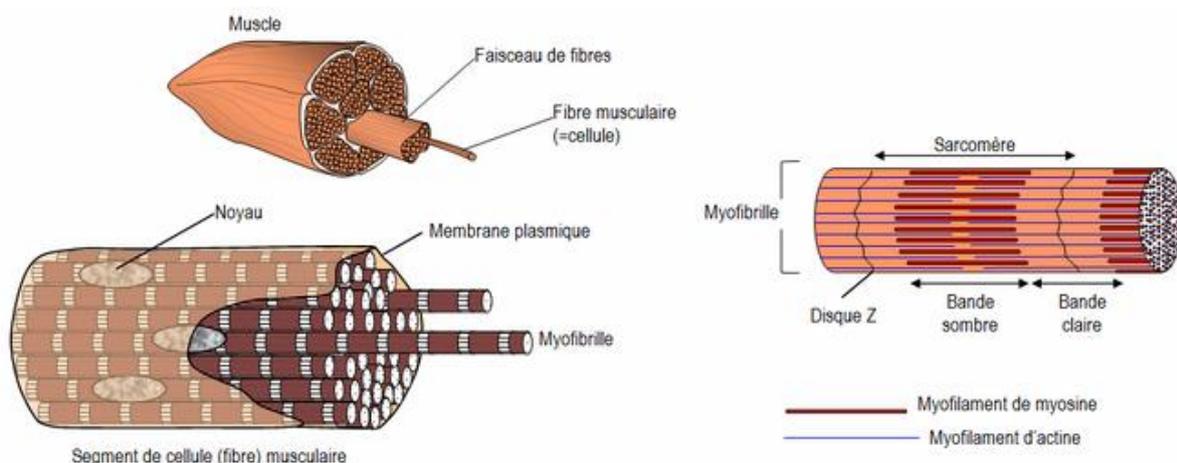


Figure 15 : Composition du muscle strié [85]

Les protéines myofibrillaires sont l'actine et la myosine, elles, sont en permanence renouvelées par la protéosynthèse. La masse musculaire est donc régie par l'équilibre

protéolyse/protéosynthèse. Cet équilibre est lui-même sous le joug de différents éléments à savoir les substrats azotés, les hormones anabolisantes et catabolisantes et les cytokines (ayant une action catabolisante). Les fibres de type II sont plus sensibles à ces stimuli que les fibres de type I et sont plus sujettes au vieillissement [86].

II.5.2. Sarcopénie [83]

La sarcopénie est la conséquence du vieillissement musculaire. En comparaison, la masse musculaire d'un adulte de 30 ans représente plus de 45 % de la masse totale du corps, tandis que la masse musculaire est de l'ordre de 27 % de la masse totale de l'organisme chez un sujet de 70 ans [86].

Cette sarcopénie touche l'ensemble des muscles du corps, mais la taille de réduction varie selon le muscle touché.

Elle correspond à une perte de la masse, de la fonction, mais également de la qualité musculaire. Les mécanismes sont complexes et liés (Figure 16).

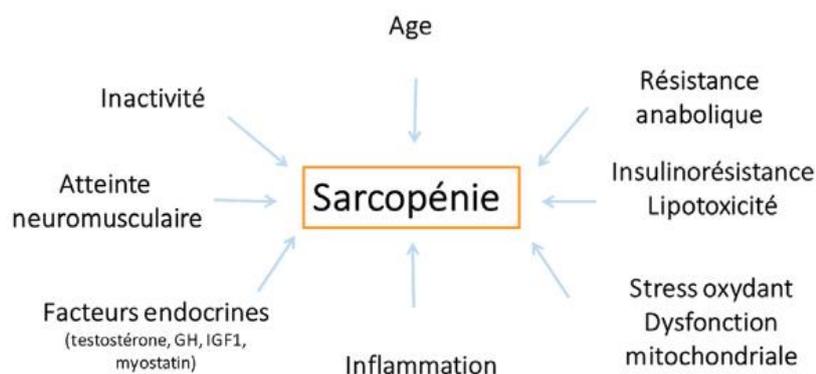


Figure 16 : Mécanismes de la sarcopénie [83]

L'âge est un facteur favorisant la perte musculaire (les fibres rapides sont touchées), cela s'explique par une baisse progressive de la synthèse des protéines du muscle ainsi qu'une baisse du contrôle de la protéolyse.

L'inactivité, à tout âge, est impliquée dans la fonte musculaire et cette inactivité est souvent retrouvée chez le sujet âgé.

Par l'atrophie du cortex, l'altération des neurotransmetteurs, la perte d'innervation des fibres rapides, favorisant les fibres lentes, et des motoneurones accroît la perte de masse et de force musculaire.

La protéosynthèse, régie par les anabolisants, est altérée au cours du vieillissement. Cela est dû à la résistance anabolique en postprandiale.

L'insuline a comme propriété de stimuler le transport des acides aminés vers les tissus, la synthèse de protéine ainsi que l'inhibition de la protéolyse. Au cours du vieillissement, l'organisme peut devenir insulinorésistant, l'insuline sera donc moins efficace. Les lipides lipotoxiques comme les céramides ou les diglycérides sont des éléments qui favorisent

l'insulinorésistance et la résistance anabolique du muscle. Des facteurs hormonaux sont également impliqués dans la perte musculaire.

En association avec une perte des propriétés antioxydantes de la cellule, la dysfonction mitochondriale participe à l'accumulation de radicaux libres, ce qui entraîne une altération du fonctionnement des myofibrilles, des neurones moteurs ou encore de la régénération du muscle.

Les taux élevés de CRP, d'Interleukine 6 (IL6), indicateur d'une inflammation, favorise la perte de masse musculaire et donc la diminution de la force musculaire.

II.6. Diabète chez le sujet âgé

Les personnes âgées diabétiques occupent une part importante des personnes âgées et des personnes diabétiques. Son nombre ne cesse d'augmenter d'année en année.

Le diabète se retrouve impliqué dans les problèmes liés au vieillissement et aux différents troubles que l'on retrouve chez le sujet âgé.

II.6.1. Le diabète en chiffre

En France, en 2016, plus de 3 millions de personnes sont traitées pour un diabète. L'âge moyen des personnes diabétiques est de 65 ans et plus de 25% des personnes diabétiques ont 75 ans ou plus. Le nombre de personnes atteintes de diabète continue à progresser grâce à l'amélioration de la prise en charge et d'un meilleur dépistage qui allonge l'espérance de vie. L'incidence du diabète a également un impact sur cette prévalence avec une augmentation de l'obésité et un vieillissement de la population [87] [88].

L'impact médical, humain et socio-économique du diabète occupe donc une place importante chez le sujet âgé et le risque cardiovasculaire chez ces sujets est élevé.

II.6.2. Caractéristiques physiologiques du diabète chez le sujet âgé

Le sujet âgé diabétique est très souvent sujet aux effets du vieillissement ayant pour conséquence [89] :

- Une diminution de la sensibilité à l'insuline ;
- Une diminution de l'insulinosécrétion concordant avec une diminution de la sensibilité pancréatique au Glucagon Like Peptide-1b (GLP-1) ;
- Une diminution de sécrétion de glucagon.

II.6.3. Les complications liées à l'âge

Le sujet âgé diabétique est confronté à des pathologies de la fonction psychique comme la démence, la dépression ou encore les troubles cognitifs. Le diabète serait impliqué dans le vieillissement cérébral accéléré et serait lié à des atteintes vasculaires plus fréquentes [90]. La perte d'autonomie et les chutes sont également des troubles imputables aux complications liées aux diabètes :

- Cardiovasculaire (coronaropathie, insuffisance cardiaque) ;
- Neurologique (neuropathie autonome, rétention urinaire, incontinence anale, constipation) ;
- Ophtalmologique (rétinopathie, DMLA, glaucome...) ;
- Rénale (insuffisance rénale) ;
- Podologique.

III. La déprescription

III.1. Contexte

En 2018, plus de 2,5 milliards de boîtes de médicaments étaient vendues en France [91]. Le marché français de vente de médicament occupe la deuxième place du classement européen derrière l'Allemagne [92].

Cette forte consommation est souvent à l'origine d'une iatrogénie. On estime que 0,5 à 2 % des consultations en médecine ambulatoire [93] et 3,6 % des hospitalisations seraient imputables aux effets indésirables médicamenteux [94].

L'iatrogénie implique un surcoût au niveau financier (dépenses de santé importantes), social (arrêts de travail...), humain (décès, incapacité...) et psychologique (perte de confiance vis-à-vis des professionnels de santé, désocialisation) [95].

L'objectif de la déprescription est de diminuer le nombre de prises de médicaments non bénéfiques et éventuellement néfastes et ainsi d'améliorer la santé en garantissant l'accès aux soins pharmacologiques ou non pharmacologiques les plus sûrs. La qualité et la prise en charge médicamenteuse seraient donc assurées.

III.2. L'iatrogénie médicamenteuse

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème récurrent chez les sujets âgés surtout dans les cas où ils sont polymédiqués et fragiles.

L'OMS définit l'effet indésirable médicamenteux comme « toute réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique » [96].

L'iatrogénie médicamenteuse est l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments et intègre [97] :

- Des réactions évitables causées par une erreur médicamenteuse, un mésusage, une interaction médicamenteuse ou un abus ;
- Des réactions inévitables causées par des effets indésirables propres au médicament ou une allergie non connue.

Elle peut être imputable aux médicaments, aux professionnels de santé ou aux patients et peut avoir de mauvaises conséquences sur l'état de santé individuel ou collectif. Ce trouble peut entraîner une altération de l'état de santé du patient avec des chutes et une perte d'autonomie.

Différents facteurs de risques sont à prendre en compte [98] [99] :

- L'âge

Le corps subit des modifications au cours du temps et l'organisme d'un sujet âgé de 70 ans ne réagit pas de la même manière que celui d'un sujet de 20 ans.

Le vieillissement a des conséquences sur l'action du médicament. En considérant d'abord les paramètres pharmacocinétiques des médicaments, le vieillissement peut avoir des conséquences sur leur action :

- La fonction rénale est modifiée (problème pour les médicaments à élimination rénale),
- La volémie est diminuée,
- Le volume musculaire et adipeux est différent (problème pour les médicaments lipophiles),
- La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est perturbée (augmentation de la sensibilité aux médicaments agissant sur le système nerveux central).

En considérant ensuite les paramètres pharmacodynamiques des médicaments, le vieillissement peut avoir des conséquences sur leur action :

- Le vieillissement du cœur peut entraîner une grande sensibilité à certains médicaments,
- La fragilité osseuse nécessite une grande surveillance du risque d'hypotension orthostatique dû à certains médicaments (risques de chutes et de fractures).

Le vieillissement a également des conséquences sur l'administration du médicament. La réduction des capacités physiques et cognitives ou encore les troubles de la déglutition peuvent interférer dans la prise des médicaments.

- Le contexte socio-environnemental

La prise en charge médicale et le suivi thérapeutique seront perturbés. En effet, l'isolement social, le changement de mode de vie ou encore la dépendance par exemple sont des facteurs influençant la thérapie.

- Une inobservance des médicaments, un manque d'information des traitements mis en place ou une prescription qui n'est pas appropriée, sont des éléments jouant un rôle dans l'iatrogénie médicamenteuse.
- Un risque lié au médicament en lui-même

La polymédication peut potentialiser les effets indésirables du médicament impliqué. En outre, de nouveaux effets indésirables, non observés lors des études de sécurité du médicament, peuvent apparaître.

III.3. Prescriptions potentiellement inappropriées (PPI)

Les PPI concernent tous les médicaments pouvant avoir une balance bénéfice/risque défavorable ou une efficacité discutable. Du fait d'une modification physiopathologique du métabolisme du sujet âgé et de la possible polymédication, le risque augmente avec l'âge.

On peut classer en trois catégories les prescriptions non adaptées à la situation [100] [101] :

- « Overuse » : elle fait référence aux traitements dont le risque de surdosage est présent, la durée de la thérapie est trop longue, l'efficacité n'est pas prouvée ou l'indication n'est pas valable,
- « Underuse » : il s'agit de l'absence de traitement chez un patient présentant une pathologie pour laquelle des médicaments ont prouvé leur efficacité ou un sous-dosage,
- « Misuse » : Cette catégorie traite des mésusages du médicament c'est-à-dire de l'utilisation des médicaments dont les bénéfices attendus sont inférieurs aux risques.

Des outils ont été élaborés afin d'établir différents critères et d'identifier ces PPI. Ils sont utiles pour repérer les médicaments pouvant être sujets à la déprescription.

III.4. Qu'est-ce que la déprescription [102]?

L'arrêt d'un médicament est au moins aussi compliqué que l'initiation d'un traitement. Le terme « déprescription » a été inventé afin de décrire le processus complexe requis.

La déprescription est le « processus de retrait d'un médicament inapproprié qui est supervisé par un professionnel de santé dans le but de gérer la polymédication et d'améliorer les résultats de santé » [103].

C'est la démarche d'arrêter un médicament d'une thérapie de manière structurée. Pour cela, une coordination doit se mettre en place entre le prescripteur, le patient, son entourage, le pharmacien d'officine ainsi que les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient. Elle doit permettre d'obtenir des bénéfices au regard de la santé de la personne et de prévenir d'éventuels événements indésirables. Il est donc essentiel que ce processus soit interdisciplinaire.

Le médecin généraliste doit réévaluer régulièrement une ordonnance, à déterminer si la prescription est toujours d'actualité, si elle est toujours opportune et à examiner s'il y a eu une évolution ou non de l'état de santé du patient depuis le début de la prescription du médicament.

Il faut cependant rappeler que la déprescription est un mécanisme complexe et nécessite la prise en compte d'une multitude de facteurs dans le but d'optimiser les intérêts et de prévoir tout type d'évènements indésirables dus à la déprescription.

Lorsque la décision est prise, il faut mettre en place dès le début de l'arrêt du traitement des critères permettant de réintroduire le médicament si la situation le demande.

III.4.1. Indication de la déprescription [102]

La situation physiopathologique d'un patient n'est pas fixe et évolue avec le temps de la même manière que ses besoins en médicaments changent. Ces paramètres doivent amener le médecin à réévaluer la balance bénéfique/risque des traitements, pouvant alors justifier une déprescription.

Le choix doit se fonder sur une approche individuelle et doit prendre en compte l'état de santé global de la personne, les objectifs thérapeutiques ou de vie ainsi que l'adhésion au traitement et les effets indésirables ressentis. Les bénéfices doivent être bien définis.

Ce processus peut être mis en place en fonction de différentes situations souvent liées entre elles.

Quand le médicament ne présente pas ou plus d'indication pour la pathologie traitée, que la balance bénéfique/ risque est défavorable ou encore que sa prescription ne soit pas jugée utile et son efficacité insuffisante, la déprescription est envisageable.

L'apparition d'effets secondaires importants et les potentiels risques d'interactions médicamenteuses qui n'auraient pas été repérés lors de la primo-prescription, peuvent entraîner l'arrêt du traitement.

L'état physiopathologique et la situation médicamenteuse du sujet peuvent aussi justifier une déprescription. En effet, un risque majoré par un contexte pathologique (fièvre, dénutrition, insuffisance rénale), une inobservance, une polymédication ou bien un médicament inapproprié à la situation de l'individu (demi-vie trop longue, propriétés potentiellement dangereuses) sont des situations à risque.

Chez les personnes dont l'espérance de vie est courte, l'arrêt du traitement est souvent envisagé. En effet, la durée d'obtention des bénéfices attendus du médicament peut être trop longue et les objectifs thérapeutiques peuvent évoluer, ils ne seront plus curatifs, mais palliatifs.

Enfin, lorsqu'un traitement médicamenteux ou non médicamenteux est plus sûr et tout aussi efficace, celui-ci peut suppléer le traitement en cours.

Néanmoins, l'arrêt de la prescription n'a pas pour but de remettre en cause le choix initial du traitement, car le rapport bénéfice/risque pour un médicament peut évoluer au fil du temps.

III.4.2. Avantages [102]

L'intérêt de cesser un médicament ou de réduire sa posologie est d'obtenir des bénéfices au regard de la santé de l'individu lorsque son maintien présente plus de risques que de bénéfice.

Les avantages attendus peuvent se révéler importants quand la déprescription est menée avec une méthodologie bien spécifique et structurée. Si la déprescription est sûre et réalisable, les risques impliqués seront minimisés.

La réduction des risques associés à la polymédication, la diminution des risques iatrogènes et l'amélioration de l'état de santé sont des effets positifs bien visibles dans la déprescription [104]. Elle peut avoir pour conséquence d'améliorer l'observance et la prise en charge globale du patient. La polymédication étant un facteur de risque de fragilité et de basculement dans la dépendance, la déprescription permet également de diminuer cette situation.

Par exemple, l'arrêt d'une classe de médicaments connus pour entraîner des chutes peut avoir comme intérêt de réduire ce risque ; l'arrêt de benzodiazépines peut permettre d'améliorer les capacités cognitives et psychomotrices du patient ; l'arrêt d'une thérapie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours permet une amélioration de la pression artérielle et une réduction des troubles gastro-œsophagiens.

III.4.3. Risques

L'arrêt de certains médicaments peut avoir pour conséquence un effet rebond, c'est-à-dire une réapparition des symptômes d'une maladie qui étaient contrôlés par le médicament, et qui réapparaissent à la suite de l'arrêt. Ces symptômes peuvent même réapparaître de façon plus intense qu'avant traitement [105].

L'arrêt brutal d'un traitement bêtabloquant, indiqué dans l'hypertension artérielle et la prophylaxie des crises d'angor d'effort, peut augmenter le risque d'hypertension « rebond ». Il est important d'établir un suivi de près du patient.

En outre, un phénomène de sevrage peut se manifester à la suite de l'arrêt du traitement. Ce trouble peut être minimisé en diminuant progressivement les doses jusqu'à arrêt complet de la thérapie.

Par exemple, les benzodiazépines sont des psychotropes prescrites dans l'anxiété, l'insomnie et la dépression. Or ces médicaments peuvent entraîner une dépendance à l'arrêt de la prise. Une décroissance progressive de la posologie ainsi qu'une surveillance médicale doit donc être mise en place. On note également que l'arrêt d'un des médicaments de cette classe peut entraîner un phénomène de rebond (anxiété rebond, irritabilité, insomnie, fatigue, etc.) [106].

III.4.4. Les obstacles liés à la déprescription [107] [108]

Il peut y avoir une crainte au sujet de l'arrêt du traitement, aussi bien du côté du patient que du côté du prescripteur.

L'une des principales appréhensions du médecin serait que cesser un médicament aurait des conséquences négatives sur l'état de santé du patient, car ce traitement serait encore adapté à la situation.

Quand le médecin traitant n'est pas à l'origine de la prescription du médicament, il a parfois des réticences à supprimer le traitement de peur de ne pas respecter les règles de déontologie.

La crainte d'une rupture de confiance avec le patient est aussi un frein à la déprescription, qui peut être ressentie comme un abandon ou un manque d'écoute du médecin [104] [109].

Un autre frein avancé par les praticiens est le manque de temps. La démarche de déprescription est un processus qui demande nécessairement un temps de réflexion, d'explication, d'information et de discussion avec le patient. Cette action ne peut pas se réaliser sur une seule consultation. Une méthodologie rigoureuse et adaptée au cas par cas doit être mise en place. Elle prend un temps certain et demande une connaissance large en pharmacologie et des qualités en communication [107].

Les risques de syndrome de sevrage, de décompensation de la pathologie ou encore un rebond de symptômes sont à prendre en compte lors de la déprescription au même titre que lors de la mise en place d'un traitement avec les effets indésirables [107].

Même s'il existe beaucoup d'informations sur l'utilisation d'un médicament comme les indications et leurs dosages, les effets indésirables, les précautions d'emplois et contre-indications, il n'existe pas de recommandations particulières pour mettre en place une déprescription. Le médecin n'a finalement que peu d'outils sur lesquels se baser afin d'établir une déprescription sécurisée [110].

Néanmoins, il faut comprendre que la déprescription est une façon de réduire l'impact nocif d'un médicament sur la santé, d'améliorer la qualité de vie de la personne concernée (en diminuant le nombre d'effets indésirables ou encore le nombre de prises de médicament) et d'anticiper les potentiels effets indésirables futurs. Elle ne doit pas être perçue comme un acte d'abandon, mais plutôt comme une affirmation de la volonté d'instaurer une meilleure thérapie pour une personne en particulier. Elle se fait alors au cas par cas et doit être optimisée en fonction du besoin de chaque personne en particulier [102].

III.5. L'acte de déprescription

Avant d'établir toute démarche de déprescription, le médecin doit discuter de l'arrêt du traitement avec le patient et éventuellement le pharmacien, expliquer les bénéfices potentiels et les risques que cela peut représenter afin de s'assurer que ce dernier est prêt à s'impliquer dans le processus.

Puis, le praticien peut se reposer sur un protocole décliné en différentes étapes, à savoir [104] :

1) Établir le bilan médicamenteux optimisé :

En collaboration avec le patient et son entourage, il faut établir la liste des médicaments actuellement pris par le patient, que ce soit sur prescription médicale ou en automédication, connaître leur indication et la date de début de traitement.

2) Évaluer l'observance thérapeutique du patient :

Par un interrogatoire bien mené, le médecin doit évaluer quand et comment le patient prend ses médicaments et si cela est conforme à la prescription et aux précautions d'emploi. En cas de mauvaise observance, le médecin doit déterminer les raisons de ce problème (dû à des croyances, des difficultés de gestion en rapport avec le mode de vie, etc.). De plus, il doit évaluer l'état de santé et prendre en compte l'espérance de vie du patient.

3) Analyser au cas par cas chaque médicament qui aura été prescrit et voir leur intérêt ou non :

Le but est d'identifier l'indication de chaque traitement et de juger s'ils sont encore en adéquation avec les objectifs thérapeutiques :

4) Évaluer les traitements pouvant être stoppés, remplacés ou diminués à l'aide d'outils spécifiques :

Dans cette démarche, il est important d'établir un dialogue avec le patient afin de le rassurer et de lui expliquer les bénéfices et les risques du médicament, l'objectif thérapeutique et suggérer d'éventuelles alternatives. Pour évaluer l'efficacité de l'arrêt du traitement, la démarche de déprescription ne doit concerner qu'un seul médicament à la fois.

5) Mettre en œuvre un projet thérapeutique de déprescription à un traitement :

Le processus doit déterminer les étapes à suivre afin de diminuer quelconque risque ainsi que les bénéfices, pour la santé du patient, de l'arrêt du médicament.

6) Surveiller régulièrement le patient, l'apparition d'éventuels symptômes et les risques de sevrage à la suite de cet arrêt :

Une concertation pluridisciplinaire doit être envisagée dans le suivi du patient selon le type du médicament.

III.6. Les outils pour la réévaluation des traitements

III.6.1. Les logiciels des professionnels de santé

Les logiciels de prescription des médecins généralistes et spécialistes ainsi que ceux servant à la dispensation des médicaments en officine peuvent être des outils utiles à la déprescription. Une de leurs fonctionnalités est de repérer et d'informer les possibles risques liés aux médicaments, à l'âge et aux pathologies du patient (insuffisance rénale, insuffisance hépatique...). Cependant, ils présentent certaines limites, car si toutes les informations liées aux risques sont présentées, aucune alerte n'est triée et ils ne sont pas spécifiques à la personne âgée. Cela va de la « simple » précaution d'emplois à la contre-indication absolue. Or les professionnels, par manque de temps, prêtent de moins en moins d'attention à ces nombreuses notifications : « trop d'information tue l'information ».

III.6.2. Les critères

Il existe des dispositifs d'aide permettant de repérer des thérapies inappropriées.

III.6.2.1. Les critères explicites

III.6.2.1.1. Les critères Beers

Publiés pour la première fois en 1991 par le Dr Mark Beers et une équipe de recherche américaine, mis à jour en 1997, 1999, 2003, ils ont été repris par l'American Geriatrics Society (AGS) en 2011 qui a assuré une mise à jour en 2015 et 2019. Il s'agit d'une liste de médicaments considérés comme inappropriés chez les personnes âgées de 65 ans et plus. On y retrouve une liste de 53 médicaments pouvant être à risque. Le but de cette liste est de proposer un guide pour les professionnels de santé dans leur décision clinique et le développement de stratégies thérapeutiques appropriées [111].

Cette liste consiste à diviser les classes médicamenteuses en trois catégories :

- Les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées ;
- Les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées en raison d'interaction pouvant exacerber la maladie ou le syndrome ;
- Les médicaments à utiliser avec précaution chez les personnes âgées ;
- Les interactions médicamenteuses potentiellement importantes sur le plan clinique qui devrait être évitées chez les personnes âgées ;
- Les médicaments à éviter ou dont le dosage doit être réduit en raison de la diminution de la fonction rénale chez les personnes âgées ;
- Les médicaments avec de fortes propriétés anticholinergiques.

Cet outil est très utilisé dans la plupart des établissements de soins, à l'exception des établissements de soins palliatifs.

III.6.2.1.2. La liste Laroche

Établie en 2007 par l'équipe du docteur Marie-Laure Laroche et adaptée à la pratique française, elle fait référence à une liste de médicaments disponible en France et potentiellement inappropriés chez les personnes âgées de plus de 75 ans comprenant 34 critères [112].

Les critères sont classés en trois catégories : (a) Rapport bénéfice/risque défavorable, (b) efficacité discutable, (c) rapport bénéfice/risque défavorable et efficacité discutable. Parmi ces critères, on retrouve 29 médicaments ou classes médicamenteuses potentiellement inappropriés et 5 contextes cliniques particuliers (démence, glaucome par fermeture de l'angle, incontinence urinaire, hypertrophie de la prostate, constipation chronique).

III.6.2.1.3. Les listes START/STOPP

Mis en place par un groupe d'étude irlandais en 2008 avant d'être adaptés en français, ces critères permettent de détecter l'overuse, l'underuse et le misuse à travers deux listes [113] :

- a. START – Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment ;
→ La liste des médicaments recommandés.
- b. STOPP – Screening Tool of Older Person's Prescription ;
→ La liste des médicaments à éviter.

Cette liste présente les médicaments les plus souvent prescrits dans la population âgée et elle permet de déterminer les risques liés à ces médicaments comme les interactions médicamenteuses et les effets indésirables et l'omission de médicaments identifiés comme essentiels.

III.6.2.2. Les critères implicites

III.6.2.2.1. Le Medication Appropriateness Index

Développé par une équipe américaine en 1992, cet outil propose une liste de 10 critères de prescription sous la forme de questions (indication, choix de molécule, dose, mode d'administration, durée, risque d'interaction...) [114]. Ces critères doivent être estimés sur une échelle de 1 à 3 par le professionnel de santé pour chaque médicament (Tableau 11).

Toutefois, cet outil offre un support dans la réévaluation d'un traitement, mais il n'apporte pas de recommandations particulières pour la primo-prescription.

To assess the appropriateness of the drug, please answer the following questions and circle the applicable score:				
1. Is there an indication for the drug? Comments:	1 Indicated	2	3 Not Indicated	9 DK†
2. Is the medication effective for the condition? Comments:	1 Effective	2	3 Ineffective	9 DK
3. Is the dosage correct? Comments:	1 Correct	2	3 Incorrect	9 DK
4. Are the directions correct? Comments:	1 Correct	2	3 Incorrect	9 DK
5. Are the directions practical? Comments:	1 Practical	2	3 Impractical	9 DK
6. Are there clinically significant drug–drug interactions? Comments:	1 Insignificant	2	3 Significant	9 DK
7. Are there clinically significant drug–disease/condition interactions? Comments:	1 Insignificant	2	3 Significant	9 DK
8. Is there unnecessary duplication with other drug(s)? Comments:	1 Necessary	2	3 Unnecessary	9 DK
9. Is the duration of therapy acceptable? Comments:	1 Acceptable	2	3 Unacceptable	9 DK
10. Is this drug the least expensive alternative compared to others of equal utility? Comments:	1 Least expensive	2	3 Most expensive	9 DK

*Complete instructions in the use of the scale are available upon request.

†Don't know.

Tableau 11 : Les 10 critères du Medication Appropriateness Index (MAI) [114]

III.6.2.3. Le Programme Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA)

La Haute Autorité de Santé a mis en place en 2006 un programme d'aide à la déprescription : le programme PMSA (Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé) [115]. Il apporte un soutien aux médecins traitants, aux prescripteurs occasionnels et hospitaliers et permet d'améliorer la prescription sous toutes ses formes chez le sujet âgé, d'éviter d'éventuels risques iatrogéniques et propose des outils d'aide à la déprescription. Ainsi, en amont de toute prescription, le programme présente un protocole de prescription et de prévention des risques iatrogéniques et en aval, des protocoles de révision d'ordonnance et de suivi thérapeutique médicamenteuse.

III.7. Les organisations de promotion de la déprescription

En France, beaucoup de supports sont mis à la disposition des professionnels de santé afin de repérer les médicaments potentiellement inappropriés chez les sujets âgés. Comme vu précédemment, ils permettent d'identifier les thérapies qui ne seraient pas adaptées au patient.

La loi de santé publique du 9 août 2004 compte parmi ses objectifs de santé la réduction des événements indésirables liés aux médicaments et l'amélioration de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé [116]. C'est un accompagnement pour les professionnels de santé dans la prise en charge du patient âgé, dans l'initiative de prescription et dans la surveillance de l'état de santé du patient.

Il existe également des supports permettant d'améliorer la prescription, de repérer les risques iatrogéniques.

Mais la déprescription d'un médicament est une démarche qui engendre de lourdes responsabilités pour le médecin. C'est un acte qui n'est pas anodin et doit être élaboré de façon minutieuse avec le patient ainsi qu'avec les autres professionnels de santé. Il existe peu de recommandations et de protocoles mis à disposition du médecin.

Des réseaux de recherche dans la déprescription se développent de plus en plus dans le monde.

III.7.1. Au Canada

Le Canada est le pays le plus avancé sur l'accompagnement du processus de déprescription. L'Institut de Recherche Bruyère contribue notamment à l'émergence de la déprescription et met à disposition beaucoup de ressources dans l'aide à la déprescription pour apporter un soutien à tous les professionnels de santé. Nous verrons deux sites internet (dont un développé par des membres de l'Institut de Recherche Bruyère) proposant des informations et des aides à la déprescription créés par différents collèges de professionnels de santé.

L'Institut de Recherche Bruyère (IRB), partenariat entre l'organisme de soin Bruyère Continuing Care et l'université d'Ottawa, est un institut de recherche visant à favoriser l'offre de soin aux personnes âgées et fragiles canadiennes. Il soutient les chercheurs qui contribuent au développement des connaissances dans le domaine des soins continus et mène des recherches axées sur différents sujets [117] :

- La gériatrie et la réadaptation,
- L'examen de données probantes utiles pour l'amélioration des soins du patient,
- La santé mondiale,
- L'évaluation du système de santé,
- La mémoire et la démence,
- Les soins palliatifs,
- Les soins primaires.

L'institut propose des modules d'apprentissage électronique, nommés « Quality of Care and Patient Safety Modules » pour répondre à des priorités en matière de soins et de sécurité pour le patient. On y retrouve notamment le module « Polypharmacy and Deprescribing » permettant d'améliorer la compréhension de la polymédication. Il est expliqué comment la polymédication se met en place au fil du temps, comment il est possible de reconnaître les troubles induits par les médicaments et comment il est possible de travailler sur une stratégie de déprescription. Ces approches se font par le biais d'un cas fictif.

Parallèlement, un site internet « **deprescribing.org** » a été conçu par les docteurs Barbara Farrell, pharmacienne, Cara Tannenbaum, médecin, et leur équipe de recherche de l'Institut de Recherche Bruyère (Ottawa) et de l'Université de Montréal au Canada [118].

L'intérêt est de partager et d'échanger des informations, d'apporter une aide à la compréhension et à l'exécution de la déprescription pour les professionnels de santé et les patients.

Pour le patient, cela passe par une mise à disposition de supports et d'informations permettant de discuter de l'acte avec les professionnels de santé.

Pour ces derniers, le site apporte des outils et des ressources pour les familiariser et les accompagner dans la démarche de déprescription. Ils peuvent également retrouver des études de cas, des témoignages et des publications utiles.

Le site se décompose en plusieurs rubriques :

- « Qu'est-ce que la déprescription ? »

Cette rubrique donne une explication de la déprescription, elle souligne notamment les raisons pour lesquelles il est nécessaire de réfléchir à réduire ou à cesser un médicament.

- « Recherche »

Elle met à disposition les différents projets de recherche terminés ou en cours visant à promouvoir et évaluer la déprescription.

- Rubrique « Ressource »

Elle référence des algorithmes de réduction de dose et de déprescription fondés sur des données probantes. Ces algorithmes peuvent être utilisés par les praticiens afin d'évaluer le moment et les méthodes à appliquer pour réduire ou cesser la prise du médicament, d'établir des stratégies de déprescription et de suivi du patient. Les annexes 4.1), 4.2) et 4.3) présentent les algorithmes de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons, des antihyperglycémiants et des agonistes des récepteurs de benzodiazépine.

On trouve également des dépliants d'information sur la déprescription à disposition des professionnels de santé, du patient et de son entourage. Ils permettent de mieux comprendre pourquoi on cesse un médicament et les approches pouvant être utilisées. Ils donnent des conseils pour arrêter une thérapie en toute sécurité, des conseils thérapeutiques ou non thérapeutiques possibles en cas de réapparition de la maladie et proposent des conduites à tenir en cas de troubles liés à l'arrêt du traitement.

Sont également présentés des outils d'aide à la décision pour la déprescription permettant d'informer les avantages et les effets indésirables de la réduction de dose ou de l'arrêt du médicament. Ces outils aident surtout à déterminer les options les plus favorables pour le patient.

Enfin, on retrouve des liens utiles comme des sites internet et des ressources liées à la déprescription, des études de cas, une foire aux questions regroupant les sujets les plus fréquemment abordés avec les réponses, des témoignages de patient et des publications.

- « Nouvelles »

Cette rubrique référence toutes les actualités liées à la déprescription.

- « Impliquez-vous »

Elle s'adresse aux patients, aux professionnels de santé et aux acteurs de la recherche souhaitant s'impliquer dans la déprescription.

Toujours au Canada, un autre site internet « **medstopper.com** » (Annexe 5) créé par un groupe d'experts canadiens, est un guide de sevrage informatif destiné à être utilisé par les professionnels de santé, leur permettant d'évaluer si une thérapie est encore adaptée à la situation sanitaire d'un patient, il peut également être utilisé par ce dernier s'il a des doutes concernant un traitement [119].

Il suffit de rentrer la liste de médicaments pris par le patient puis le site séquence les médicaments en fonction de leur innocuité et de leur efficacité et utilise un code couleur pour leur priorité de déprescription.

Ainsi, les médicaments en tête de liste sont ceux étant les moins sécuritaires et les moins efficaces.

III.7.2. Aux États-Unis

L'**US Deprescribing Research Network** (USDeN) est un groupe dont le but est d'améliorer la recherche dans la déprescription chez les personnes âgées. Il est financé par le National Institute on Aging [120].

USDeN propose une réunion annuelle pour discuter et permettre d'améliorer la recherche sur la déprescription, un programme « Junior Investigator Intensive » destiné aux personnes débutant dans le domaine de la recherche, des webinaires couvrant une variété de sujets liées à la recherche sur la déprescription et l'optimisation du médicament et des séminaires de travaux virtuels en cours permettant aux chercheurs débutants de présenter et de recevoir des commentaires sur leur travail en cours et d'apprendre des autres. Cela permet ainsi de développer les compétences de chacun (novices ou confirmées) dans leur domaine, d'entretenir une collaboration professionnelle et d'améliorer différemment leurs recherches liées à la déprescription et à l'optimisation des médicaments.

Il propose aussi des programmes de subventions pour soutenir les recherches encore à leurs prémices dans la déprescription, mais ayant un fort potentiel de développement en des projets de plus grande ampleur, d'accompagner la recherche dans divers domaines en lien avec la déprescription, de soutenir de jeunes chercheurs et de promouvoir les collaborations conduisant à des projets de recherche.

Un groupe de travail nommé « Stakeholder Engagement Core » a été créé. Son objectif consiste à maximiser la pertinence et l'impact des recherches sur la déprescription. Le principe de base est d'impliquer les différents acteurs (chercheurs, partenaires communautaires, patients...). Il intervient dans la recherche elle-même, mais aussi dans la communication autour de celle-ci pour notamment éviter les incompréhensions et les mauvaises conceptions de la déprescription. Le réseau a réuni un conseil, nommé « Stakeholder Engagement Council », pour faciliter le lien entre les chercheurs et les intervenants.

Il met à disposition des données et des ressources permettant de :

- Développer et partager des ressources et fournir des soutiens qui feront avancer la recherche sur la déprescription ;
- Diriger des initiatives pour développer de nouveaux projets scientifiques et consensuels autour des critères et données.

Il a également établi quatre projets de travaux spéciaux portant sur des domaines importants pour la recherche dans la déprescription :

1) High-Value Targets Working Group

Le réseau cible les domaines susceptibles d'améliorer les résultats pour les patients de sorte que les ressources limitées pour les soins de santé et les financements de recherche puissent être orientés au mieux. L'objectif de ce groupe est de comparer les avantages relatifs d'une déprescription pour différents médicaments et différentes populations de patients et d'élaborer un consensus quant à savoir laquelle des cibles devraient être la plus haute priorité pour la déprescription.

2) Measures Working Group

L'objectif de ce projet est d'identifier les critères et les paramètres utilisés dans les études sur la déprescription, de classer par ordre de priorité les concepts les plus susceptibles d'être utiles pour les futures études sur la déprescription et de développer des paramètres fonctionnels pour ces critères. Il s'agit notamment de mettre l'accent sur les critères qui peuvent être évalués à l'aide de données cliniques recueillies régulièrement, car ils seront essentiels pour les futurs essais pragmatiques et les évaluations à grande échelle.

3) Data Harmonization Working Group

L'objectif de ce projet est d'élaborer et de perfectionner les méthodes de conception, de mise en œuvre et de déploiement de paramètres pertinents pour les études sur la déprescription dans cinq établissements dotés de systèmes de données différents.

4) Communication Working Group

Son but est aussi de faire la synthèse des connaissances sur la communication en matière de déprescription et d'élaborer un modèle de communication fondé sur les meilleures pratiques que les praticiens peuvent utiliser lorsqu'ils discutent avec le patient.

Ces projets engendreront des résultats de recherche qui permettront de faire progresser le domaine de la déprescription en synthétisant des résultats de recherche déjà existants sur des sujets précis, de développer un consensus sur les meilleures pratiques et d'acquérir une expérience pratique en utilisant les données des systèmes de santé pour soutenir les futurs essais et études observationnelles.

III.7.3. En Angleterre

Le **English Deprescribing Network (EDeN)** est apparu en juin 2019 suite à un séminaire donné par Emma McClay et Cherise Gyimah, pharmaciennes et membres du Chief Pharmaceutical Officer (CPhO) Clinical Fellows, lors de la conférence de la CPhO de mars 2018 [121]. Le thème de la conférence était de voir comment la déprescription pouvait faire

partie de la pratique clinique quotidienne et il a été décrété qu'un changement au sein du système de santé était nécessaire pour régler le problème de la polymédication.

Ce réseau permet différentes choses :

- Il propose de rassembler un large éventail de professionnels de santé, de chercheurs, de décideurs politiques ayant un intérêt à promouvoir une prescription appropriée et une prise de décision partagée ;
- Il soutient le partage des connaissances, des outils, des ressources et des bonnes pratiques pour favoriser le processus de déprescription.
- Il promeut les échanges entre patients/soignants et praticiens (le point de vue et les priorités du patient sont des éléments clés dans le processus décisionnel), la communication sur la déprescription dans tous les secteurs de soins.

Le English Deprescribing Network a pour objectif de sensibiliser les professionnels de santé à la déprescription et de souligner l'importance de l'intégrer dans les soins appropriés aux patients, de favoriser la prise de décision partagée avec le patient lors du choix d'un traitement et enfin de contribuer à l'élaboration d'une stratégie nationale pour prévenir les effets néfastes causés par la polymédication.

III.7.4. En Australie

Le **Australian Deprescribing Network** (ADeN) a été créé en 2014 à la suite d'une conférence à Brisbane ayant réuni praticiens et chercheurs intéressés par la déprescription [122]. Il est composé de praticiens, de chercheurs universitaires, de décideurs, d'étudiants et de patients travaillant ensemble à l'élaboration d'une base de données probantes, d'une recommandation clinique et d'une transmission des connaissances pour favoriser la déprescription de médicaments ne présentant plus d'intérêt pour le patient et pouvant causer des troubles.

Il propose des réunions annuelles qui promeuvent la recherche et la sensibilisation à l'utilisation des médicaments de façon sécurisée et met à disposition des ressources.

III.7.5. En France

La France n'a, à ce jour, pas engagé de politique de santé organisée autour de la déprescription. Quelques initiatives locales peuvent être citées :

A Toulouse, une équipe pluridisciplinaire composée de médecins généralistes et d'un pharmacologue (réseau RADIO) propose des réunions mensuelles par téléconférence aux médecins généralistes souhaitant réévaluer le/les ordonnance(s) d'un de leur patient et de recevoir une méthode de déprescription adaptée [107]. Le médecin généraliste souhaitant présenter un cas doit adresser à l'équipe l'identité du patient, son contexte de vie, sa situation pathologique, ses traitements (sur prescription et automédication) et bien sûr le médicament qu'il souhaite interrompre. Puis une réunion de concertation est mise en place. Un compte-rendu établissant les conduites à tenir est ensuite rédigé et envoyé au médecin ayant présenté le cas.

A Limoges, le Centre de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments propose une expertise semblable destinée aux patients résidents dans les Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) du Limousin à l'aide de la Télémédecine.

III.8. Déprescription des statines chez le sujet âgé

La consommation des statines est un sujet intéressant à aborder, car ces médicaments sont la principale classe thérapeutique prescrite en France, c'est le traitement hypolipémiant de première intention [123].

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des statines et notamment en prévention primaire et secondaire des évènements cardio et cérébro-vasculaires. Elles diminuent les risques de mortalité de ces évènements et limitent leur apparition [124].

De nombreuses recommandations internationales sont en faveur de leur utilisation. Leur usage représente, en France, un coût de 800 millions d'euros à l'Assurance Maladie, dont environ 200 millions d'euros pour les personnes âgées de 75 ans et plus. Parmi les 9 millions de personnes comprises dans cette tranche d'âge, 25 % d'entre elles sont traitées par une statine et dans plus de la moitié des cas en prévention primaire [125].

Ce sont des médicaments souvent pris depuis de longues années et dont leur réévaluation chez le sujet âgé n'est que très rarement effectuée. Or, en raison du manque de données probantes concernant son utilisation chez la personne de plus de 75 ans, du risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses pouvant engendrer des hospitalisations et des dégradations de l'état de santé, il est important de s'interroger sur le rationnel de leur prescription[126].

Il peut être nécessaire de réévaluer l'intérêt de ce traitement dans certaines situations et les statines sont un bel exemple de médicament à déprescrire.

III.8.1. Efficacité de la prescription des statines chez les personnes âgées

1) PROSPER [127]

L'étude randomisée PROSPER (prospective study of pravastatine in the elderly at risk) avait pour but de vérifier que le traitement par une statine permettait de réduire le risque d'accident cardio et cérébrovasculaire en prévention primaire ou secondaire.

Cette étude incluait des femmes et des hommes âgés de 70 à 82 ans et ayant des antécédents de MCV ou des facteurs de RCV.

Elle rassemblait 5 804 individus divisés en deux groupes de façon randomisée :

- 2 891 individus ont reçu 40 mg/j de pravastatine ;
- 2913 individus ont été traités par placebo.

Cette étude portait sur une durée de 3,2 ans et le critère de jugement principal était un critère composite comprenant 3 types d'évènements : décès d'origine coronarienne, IDM et AVC. Les critères de jugement secondaires tenaient compte séparément des accidents coronariens et cérébrovasculaires.

Les résultats ont permis de démontrer que le traitement par la pravastatine réduisait le risque composite d'environ 15 %, les risques coronariens d'environ 19 %, mais n'avait pas d'effet significatif au niveau des AVC.

L'étude a ainsi démontré que le traitement par statine apportait des bénéfices sur les risques coronariens observés chez les hommes et les sujets en prévention secondaire, mais qu'en revanche, chez les femmes et sujets en prévention primaire le traitement n'apporte pas d'intérêt significatif.

Elle a donc confirmé un intérêt dans l'utilisation des statines en prévention secondaire chez le sujet âgé, mais elle a aussi montré qu'il n'y avait pas d'intérêt de les utiliser en prévention primaire.

2) **JUPITER** [128]

L'étude JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) a étudié l'effet de la rosuvastatine dosée à 20 mg (vs placebo) chez un sujet ne présentant pas de MCV, ayant un taux de LDL-c inférieur à 1,30 g/dl et une CRP supérieure à 2,00 mg/l.

L'étude comptait 17 802 patients (femme de plus de 60 ans et homme de plus de 50 ans) indemnes de pathologies cardio-vasculaires.

Le critère de jugement, tout comme l'étude PROSPER, était composite et comprenait, IDM, fatal ou non, AVC, revascularisation artérielle et hospitalisation due à un angor d'effort.

L'essai a démontré qu'il y avait une diminution de plus de 50 % des événements cardiovasculaires et de 20 % la mortalité globale chez les personnes traitées par la rosuvastatine.

Cette étude comprenait un sous-groupe de 5 695 patients âgés de 70 ans et plus traités en prévention primaire. Mais, cette sous-analyse n'a pas permis d'observer des bénéfices importants, car même s'il y avait une réduction significative d'évènement cardiovasculaire de 39 %, il n'y avait pas de réduction significative de la mortalité cardiovasculaire, ni même de la mortalité toutes causes confondues.

III.8.2. Efficacité de l'arrêt des statines chez les personnes âgées

1) **Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness** [129]

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le taux de survie en comparant les patients en fin de vie ayant arrêté leur traitement par statine contre ceux ayant continué leur traitement, mais également l'impact sur la qualité de vie, les événements cardiovasculaires ou encore les économies réalisées.

Les 381 patients, dont la moyenne d'âge était de 74,1 ans, étaient divisés en deux groupes de façon aléatoire :

- Ceux ayant interrompu leur thérapie par statine (189) ;
- Ceux ayant maintenu leur thérapie (192).

Les critères d'inclusions étaient :

- La présence d'une maladie avancée chez le sujet ;
- Une espérance de vie comprise entre 1 mois et 1 an ;
- Le traitement par une statine en prévention primaire ou secondaire depuis au moins 3 mois.

Les résultats, présentés dans l'annexe 6, se sont montrés très intéressants. La proportion de participants décédés entre les deux groupes n'était pas significativement très différente (arrêt : 23,8 % vs continuité : 20,3 %), il y avait peu de différence dans l'apparition de troubles cardiovasculaires (arrêt : 13 cas vs stop : 11 cas), la qualité de vie était améliorée chez les personnes ayant interrompu le traitement et les économies réalisées se révélaient assez conséquentes (plus de 700 euros par patient).

2) **Perceptions of statin discontinuation among patients with life-limiting illness** [130]

Le but de cette étude était d'évaluer les avantages perçus et les inquiétudes que peuvent avoir les patients en fin de vie vis-à-vis de l'arrêt du traitement d'une statine. Elle rassemblait un groupe de 297 patients dont l'âge moyen était de 72 ans.

Les participants inclus dans l'étude devaient avoir une espérance de vie comprise entre 1 mois et 1 an, être traités par une statine en prévention primaire ou secondaire depuis au moins 3 mois et ne devaient présenter aucun signe de dysfonction cognitive.

Le groupe était sous-divisé en trois catégories :

- Patient présentant un cancer (58 %) ;
- Patient présentant une pathologie cardio-vasculaire (8 %) ;
- Patient présentant d'autres troubles (30 %).

Pour établir une évaluation, un questionnaire comportant 9 sujets devait être rempli par les individus :

1°- *Si j'arrête ce médicament, je dépenserai moins d'argent en médicaments ;*

2°- *Si j'arrête ce médicament, j'aurai une meilleure qualité de vie ;*

3°- *Si j'arrête ce médicament, j'aurai moins de symptômes ;*

4°- *Si j'arrête ce médicament, je vais peut-être pouvoir arrêter d'autres traitements que je prends ;*

5°- *Si j'arrête ce médicament, j'aurai sûrement d'autres problèmes en plus de ceux que j'ai déjà ;*

6°- *On m'avait dit auparavant que je ne devrais pas cesser de prendre le médicament ;*

7°- *Arrêter le traitement voudrait dire que tous les efforts faits ont été gaspillés ;*

8°- *Stopper ce médicament signifie que mon médecin a renoncé à me soigner ;*

9°- *Stopper ce médicament signifie que mon médecin pense que je vais mourir.*

Cette étude a abouti à un résultat très intéressant : l'arrêt de prescription d'une statine n'est pas majoritairement mal interprété.

En effet, nous pouvons voir qu'une petite minorité de participants pense que l'arrêt signifie qu'il est sur le point de mourir (3 %), que le médecin renonce à le traiter (3 %) ou bien que les efforts pour prendre le traitement par le passé ont été vains (18 %).

De plus, une minorité considère l'arrêt comme une issue pour permettre de cesser d'autres traitements (34 %) ou que sa qualité de vie s'améliorera (25 %). Une grande majorité a conscience que l'économie réalisée est importante (63 %).

Mais le plus intéressant dans cette étude est le gain en matière de qualité de vie qui est perçu plus favorablement chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires que des patients atteints d'un cancer ou d'une autre maladie.

3) **L'étude SAGA** [125]

L'étude SAGA, « Statine Au Grand Âge » est un essai clinique randomisé mis en place par une équipe de recherche biomédicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'arrêt des statines chez les sujets âgés de 75 ans et plus en prévention primaire. Elle permet d'évaluer l'impact de l'arrêt sur la mortalité toutes causes confondues, la morbidité cardiovasculaire, la qualité de vie et les dépenses de santé.

L'étude se porte sur des sujets de plus de 75 ans, traités par une statine depuis au moins 1 an en prévention primaire, et régulièrement suivis par leur médecin généraliste.

Deux groupes d'étude sont établis :

- Individus cessant le traitement ;
- Individus poursuivant le traitement.

L'étude a débuté au 1^{er} trimestre de 2016 et est menée sur une période de 3 ans par certains médecins généralistes. Elle est toujours en cours.

III.8.3. Les raisons d'un arrêt des statines

En prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les sujets de plus de 75 ans, il n'a pas été établi de preuve formelle d'une efficacité des statines, comme nous avons pu le voir dans les études citées plus haut. La balance bénéfice/risques n'est pas avérée.

Aussi, il a été démontré que l'arrêt du traitement chez le sujet âgé était sûr, que cela pouvait engendrer une possible amélioration de la qualité de vie et qu'il n'était pas mal interprété par le patient. L'évaluation de l'intérêt médical chez les plus de 75 ans peut donc avoir un impact important en matière de santé publique [27].

De plus, il s'agit d'une population souvent fragile, ayant des difficultés à se déplacer, pouvant présenter un état de dénutrition important, présentant des pathologies multiples et par conséquent régulièrement soumis à une polymédication. Ces individus peuvent être la cible d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. L'évaluation de l'état de santé et des traitements du patient peut présenter un grand intérêt afin d'éviter ces risques.

Enfin, si le patient est traité depuis des années par une statine sans en connaître la raison ou bien sans qu'il y ait d'indications particulières, l'arrêt de la thérapie est à envisager.

III.8.4. Informations pouvant être mises à disposition du patient

Il est important de souligner que les propositions qui vont suivre ne sont que le fruit de ma réflexion personnelle et ne prétendent pas servir de références scientifiques. Il serait nécessaire et essentiel qu'un groupe d'experts dans ce domaine (collège de professionnel de santé) puisse se réunir afin de déterminer les informations importantes à mettre à la disposition des patients.

Voici quelques exemples d'information :

"Pourquoi réduire la dose, cesser la prise de statine ou changer de traitement hypocholestérolémiant ?"

Les statines peuvent vous avoir été prescrites dans le but de maintenir un taux de cholestérol en dessous d'un certain seuil afin de prévenir certains problèmes de santé et notamment des risques d'accident cardiovasculaire ou d'AVC.

Ces traitements peuvent vous avoir été utiles pour une période aussi longue que nécessaire afin de prévenir de ces risques.

Avec l'âge, la thérapie par statine doit être réévaluée, car il est possible qu'elle n'ait plus d'intérêt dans votre cas ou bien qu'elle puisse présenter des risques d'apparition d'effets secondaires.

Le risque d'évènements indésirables, notamment musculaires, peut être important :

- Chez la personne fragile ;
- Chez la personne ayant des troubles musculaires ;
- Chez la personne présentant des troubles hépatiques ;
- Chez la personne traitée par un médicament pouvant interagir avec d'autres statines.

Les effets indésirables peuvent aggraver les risques de chute et entraîner des hospitalisations.

"Cesser la prise, réduire la dose ou changer de traitement n'est pas pour tout le monde"

On peut arrêter ou réduire le médicament dans plusieurs cas :

- Si le prescripteur le juge bon pour le patient ;
- S'il y a la présence d'évènements indésirables ;
- S'il n'y a jamais eu d'évènements cardiovasculaires recensés et qu'il n'y a pas la présence de facteurs de risque cardiovasculaire.

En revanche, il est nécessaire de continuer le traitement :

- Si le sujet a des antécédents cardiovasculaires ;
- S'il y a la présence de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire ;
- S'il y a un taux de cholestérol important.

"Comment réduire ou arrêter en toute sécurité la dose de statine ?"

Il faut d'abord qu'il y ait une discussion entre le patient et son médecin traitant avant d'entamer toute démarche. Une évaluation de l'état de santé du patient ainsi que la réévaluation de la prescription doivent être faites.

Si la décision de réduire la posologie ou de stopper le traitement est prise, une stratégie de prise en charge doit être mise en place par le médecin et une surveillance du taux de LDL-c (s'assurer qu'il n'y ait pas de phénomène « rebond »), si les facteurs de risques cardiovasculaires sont toujours minimes.

"Que surveiller quand des changements sont apportés à la prise de statine ?"

Un dosage régulier de la concentration en LDL-c peut être fait pour surveiller s'il n'y a pas une trop forte augmentation du taux.

Si le traitement a été arrêté, car il y avait des effets indésirables, il faut surveiller si les symptômes persistent.

Le patient peut également surveiller sa tension de manière régulière et faire attention à son régime diététique.

"Que faire si les effets indésirables des statines persistent ?"

Le patient doit le signaler à un professionnel de santé afin de déterminer d'où peut venir le problème. Il peut vérifier un bilan des autres médicaments que le patient prend et voir si ce n'est pas l'un d'eux qui entraîne ces troubles.

"Que faire si le taux de cholestérol dépasse la valeur cible ?"

Si le taux de LDL-c dépasse la valeur cible, le médecin peut décider de rétablir le traitement ou d'envisager une autre thérapie pour diminuer les risques.

"Stratégie personnalisée"

Ce volet est réservé aux professionnels de santé afin d'établir une approche particulière et de donner des conseils personnels pour le patient en fonction de différents paramètres.

III.8.5. Algorithmes proposés

Ici encore, les informations qui vont suivre ne sont que le fruit de ma réflexion, ces propositions d'algorithmes doivent être établies par un groupe d'experts afin d'établir un travail plus abouti.

III.8.5.1. Algorithme pour la déprescription d'une statine chez le patient âgé de plus de 75 ans

L'annexe 7.1) présente un exemple d'algorithme de décision possible dans la décision de maintenir ou de déprescrire un traitement par statine chez la personne âgée de plus de 75 ans [101].

III.8.5.2. Prise en charge des troubles musculaires

L'annexe 7.2) présente un exemple d'arbre décisionnel pour la prise en charge des symptômes musculaires liés aux statines [26].

Quand un patient âgé traité par une statine présente des troubles musculaires, il est important de connaître l'indication du traitement prescrit afin de déterminer le seuil de tolérance des symptômes et d'évaluer les facteurs de risque de myopathie.

Pour commencer, il faut établir une anamnèse, un examen clinique et un bilan sanguin afin de déterminer quel type de douleur le patient ressent, mais également d'obtenir le dosage d'une protéine dans le sang, la Créatinine PhosphoKinase. Cette CPK, quand son taux est élevé, est le marqueur d'une atteinte musculaire (due aussi bien à un effort physique qu'à un traumatisme). Il est donc important de doser cette protéine.

Dans le cas où les CPK sont à une valeur normale et les douleurs musculaires sont acceptables (myalgie), si le contexte nécessite la prescription d'une statine, le patient peut continuer le traitement après avoir diminué le dosage ou éventuellement changé de molécule (les statines hydrophiles pourraient engendrer plus facilement des myopathies par rapport aux statines lipophiles). Un dosage régulier des CPK doit être établi tout au long du traitement pour voir l'évolution de la concentration.

En cas d'augmentation des CPK sériques de moins de 10 fois la normale ainsi que d'une faiblesse musculaire (myosite), une réduction du dosage voire un arrêt du traitement est à envisager. Il faut suivre l'évolution des symptômes et établir un nouveau dosage des CPK une à deux semaines après. Si les symptômes persistent, le patient devra arrêter définitivement la statine.

Si l'augmentation des CPK est de 10 fois supérieures à la normale, une rhabdomyolyse est suspectée. Le sujet doit stopper la prise du traitement. Une fois arrêtée, un dosage régulier des CPK est nécessaire pour déterminer si le taux reste élevé ou s'il est revenu à la normale. Ceci permet d'évaluer si le traitement est à l'origine des troubles.

III.8.5.3. Prise en charge des troubles hépatiques

L'annexe 7.3) présente un arbre décisionnel pour la prise en charge des troubles hépatiques induits par les statines [131].

Les transaminases (ASAT et ALAT) sont de bons indicateurs permettant d'évaluer si la fonction hépatique est atteinte. Avant de commencer une thérapie par une statine, il est généralement conseillé de réaliser un bilan sanguin dans le but d'avoir un dosage de ces enzymes.

S'il y a la présence de symptômes hépatiques, mais que le dosage des transaminases reste à une valeur normale, une étiologie doit être établie pour déterminer d'où proviennent ces troubles. Le patient peut continuer de prendre son traitement.

Si le taux de transaminase est inférieur à 3 fois la normale, le patient peut continuer à être traité par une statine en réduisant éventuellement le dosage. Un contrôle des transaminases doit être fait 2-3 semaines après. Si le taux a encore augmenté, il faut stopper le traitement, puis, si le taux reste à la même valeur, une réduction du dosage voire un arrêt du traitement est à envisager. Ensuite, si une fois le traitement arrêté, le taux de transaminase reste élevé, il faut établir les raisons pour lesquelles il y a un désordre du bilan hépatique.

Enfin, si les transaminases ont augmenté d'une valeur supérieure à 3 fois la norme établie, le patient doit stopper le traitement et un dosage 2-3 semaines après l'arrêt du traitement déterminera si le médicament est impliqué ou non. En effet, si les transaminases reviennent à

une valeur normale, il est possible de reprendre le traitement avec une posologie réduite ou bien envisager une autre statine et un suivi hépatique est mis en place. En revanche, si le taux de transaminase reste à une valeur élevée, il faut arrêter le traitement et une anamnèse, un bilan sanguin, une étiologie ainsi qu'une imagerie hépatique sont mis en place pour déterminer les causes.

III.9. Rôle du pharmacien dans la déprescription

Le pharmacien est un acteur de santé de premier plan ; son rôle est de veiller à l'intérêt public et de garantir les intérêts du patient. C'est la raison pour laquelle il est impliqué avant, pendant et après la déprescription.

L'article R. 4235-48 du code de déontologie des pharmaciens [132] stipule que « le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant [...] l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale [...] ».

Il a pour mission d'analyser la prescription, de vérifier sa conformité, d'informer l'utilisateur sur la façon d'optimiser le traitement et d'échanger avec le patient afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses et effets indésirables. Il doit s'assurer que le traitement prescrit est en adéquation avec l'état de santé de la personne et la réévaluation des médicaments de l'utilisateur fait partie des missions qui lui sont confiées. Il peut donc déterminer si un traitement n'est plus adapté à la situation du patient et peut être amené à prendre contact avec le médecin prescripteur et/ou le médecin traitant pour confirmer ou modifier une posologie ou un renouvellement.

Le pharmacien occupe une place importante dans le parcours de soin. De par sa proximité et son accessibilité, il est le premier interlocuteur de santé. Proche et disponible, il permet de répondre à des questions relatives à la santé et à la maladie, il peut détecter les potentiels troubles qui lui sont rapportés, peut donner des conseils appropriés et prendre contact avec les autres professionnels de santé.

Le pharmacien peut participer à des réunions de coordination pluriprofessionnelles [133]. Ces réunions ont pour objectif de réfléchir et de dialoguer sur des décisions thérapeutiques et des actions à mettre en œuvre pour un patient donné, mais aussi de renforcer la coordination entre professionnels de santé. Elles permettent au pharmacien de notifier les possibles mésusages et les risques liés aux médicaments, de comprendre la démarche médicale mise en place ou encore de participer aux décisions pluridisciplinaires de la prise en charge du patient.

Mission nouvellement mise en place au 1^{er} janvier 2018, le bilan partagé de médication [134], défini par la Haute Autorité de Santé, est « une intervention du pharmacien d'officine auprès des patients de 65 ans et plus atteints d'au moins une affection longue durée (ALD) ainsi que des patients de 75 ans et plus sous traitement au moment de l'adhésion au dispositif d'accompagnement, et pour lesquels au moins cinq molécules ou principes actifs sont prescrits pour une durée ininterrompue supérieure ou égale à 6 mois ». Le bilan partagé de médication est un outil de suivi pharmaceutique personnalisé permettant d'améliorer la prise en charge médicamenteuse du patient et de déceler d'éventuels mésusages, risques iatrogéniques et leurs conséquences.

Par un entretien direct entre le pharmacien et le patient et éventuellement la consultation de l'historique médicamenteux de ce dernier, le pharmacien peut établir une synthèse thérapeutique et une analyse pharmaceutique afin d'évaluer le niveau d'observance du patient soumis à un traitement chronique et de détecter un possible mésusage, de prévenir l'iatrogénie médicamenteuse et d'effectuer un travail de communication avec le médecin.

À l'officine ou au domicile du patient, le pharmacien peut alors recenser l'ensemble des thérapies (prescrites ou prises en automédication) et toutes informations utiles comme les bilans biologiques, l'état physiopathologique et les antécédents pathologiques. Ensuite, il évalue les posologies et contre-indications de chaque médicament, examine les interactions médicamenteuses, les possibles effets indésirables et l'observance du patient. Au terme de l'échange, le pharmacien formule des recommandations au patient et transmet des conclusions au(x) médecin(s) prescripteur(s). Cela permet ainsi d'établir des priorités thérapeutiques en mettant en avant les médicaments indispensables, de cibler les médicaments dont la réévaluation doit être faite régulièrement et de suggérer une déprescription de traitements jugés inutiles.

Le pharmacien détient une place importante au sein de l'équipe de soin primaire du fait de sa connaissance du médicament. Il a la possibilité d'intervenir pour une meilleure diffusion des connaissances auprès des soignants, d'avoir un rôle de conseil et d'information auprès du médecin afin de pouvoir prévenir ou réduire les problèmes induits par la prise de médicaments. De plus, sa contribution au sein de l'équipe de soins primaires permet d'accroître les connaissances des autres acteurs de santé sur les possibilités de prise en charge médicamenteuse, leurs potentielles interactions, iatrogénies médicamenteuses ou effets indésirables. Il peut intervenir dans le cadre de formations organisées pour les prescripteurs, peut conseiller les soignants sur l'usage optimal des médicaments, les aspects légaux de la pratique et les résolutions de problèmes liés à l'accès aux soins.

Le pharmacien peut contribuer à déterminer les meilleures options pharmacothérapeutiques, à la demande d'un prescripteur et pour un patient donné, ou pour définir collectivement des protocoles de prise en charge et de suivi comme cela pourrait être le cas lors de la mise en place d'une déprescription. Il intervient auprès des patients pour veiller au suivi de l'observance et contribue à réduire les risques iatrogènes médicamenteux.

Le pharmacien, en coordination avec le médecin et d'autres professionnels de santé pouvant être impliqués, intervient donc à tous les niveaux dans la déprescription :

- A l'initiation.

Comme dit précédemment, le pharmacien a le devoir d'analyse de l'ordonnance. S'il remarque qu'un médicament ne paraît plus adapté à la situation d'un patient, il a la possibilité, soit par un entretien téléphonique avec le prescripteur soit lors d'une réunion pluri-professionnelle, de soumettre l'idée d'une réduction de posologie voire d'un arrêt de traitement si le contexte physiopathologique du patient le permet. Il peut également mettre en place des bilans partagés de médication pour les patients éligibles afin de favoriser le plus possible leur prise en charge.

- Dans la mise en œuvre et le suivi

Le pharmacien peut (doit) être impliqué dans la mise en place de protocoles pluri-professionnels et l'élaboration d'algorithmes dans la déprescription. Grâce à la proximité qu'il offre au patient, il a la possibilité d'organiser un suivi de déprescription afin :

- D'apporter un soutien psychologique dans l'arrêt du traitement (rassurer le patient sur la décision) ;
- De surveiller d'éventuelles réapparitions de symptômes dû à une maladie ;
- De surveiller d'éventuels symptômes de sevrage.

III.10. Approches non médicamenteuses

Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire. Elles permettent de maintenir un taux de cholestérol optimal et elles doivent être respectées aussi longtemps que nécessaire :

- Pratiquer une activité physique régulière et adaptée de 30 minutes (marche, vélo, privilégier les escaliers aux ascenseurs) ;
- Manger équilibré ;
- Suivre un régime méditerranéen basé sur la consommation de fruits et légumes, de graisse de qualité (huile d'olive), de poisson, de céréales complètes, de produits laitiers pauvres en matières grasses et de viandes maigres ;
- Éviter de fumer ;
- Éviter une trop forte consommation d'alcool.

Ces mesures nutritionnelles et d'activités physiques, si elles sont rigoureuses et adaptées, doivent permettre d'atteindre les objectifs thérapeutiques dans la prévention cardiovasculaire.

Il existe des compléments afin de réguler les taux de cholestérol dans le sang [135]. Par manque de preuve de leur efficacité, ils ne doivent en aucun cas être considérés comme des médicaments et ne doivent pas, sans l'avis du médecin, se substituer au traitement en place.

Les huiles de poisson

Elles sont constituées d'acides gras oméga 3 (acides gras polyinsaturés) qui contribuent au bon développement et au bon fonctionnement du cœur et du cerveau. Ces acides gras maintiennent une pression artérielle et un taux de triglycéride normal chez l'adulte, une diminution du taux sanguin en LDL-c et améliorent la qualité du cholestérol. Ces acides gras sont également retrouvés dans de nombreux végétaux (noix, blés, sojas, etc).

La phytothérapie

- Les phytostérols :

Ces produits naturels sont retrouvés dans la partie liquide des plantes, notamment dans les graines des oléagineux. En revanche, ils ne sont pas produits par l'organisme humain. Ayant une structure chimique similaire au cholestérol, ils vont entrer en compétition avec ce dernier

pour être absorbés dans l'intestin grêle, saturer les récepteurs et provoquer une élimination du cholestérol.

- L'extrait de feuille d'artichaut :

L'artichaut est un excellent protecteur hépatique. Il facilite l'élimination rénale et digestive et présente des propriétés cholérétiques (augmentation de la sécrétion biliaire) et cholagogues (augmentation de l'excrétion biliaire). En outre, il permet la réduction du taux de triglycérides et de cholestérol total dans les vaisseaux et favorise l'augmentation de HDL. Par la présence de flavonoïde, il est également un excellent protecteur des cellules du foie et grâce à la cynarine, il possède des propriétés protectrices des éléments toxiques du foie.

- L'huile de lin :

Elle est constituée de nombreux acides gras oméga 3 et 6 ayant comme propriété de réduire le cholestérol et de prévenir les MCV.

- La pectine :

Substances végétales retrouvées dans de nombreux fruits et légumes (notamment la pomme), elle capture les graisses au niveau de l'intestin. Elle va donc augmenter le transit et permettre une meilleure assimilation du cholestérol et des glucides.

- Les fibres :

Les fibres solubles présentes dans les fruits, légumes et céréales constituent un gel visqueux sur la paroi de la muqueuse intestinale entraînant une diminution des nutriments comme le cholestérol ; elles vont donc diminuer le taux de cholestérol dans le sang.

- La canneberge :

Elle possède un fort pouvoir antioxydant dû à la présence de nombreux flavonoïdes et de dérivé phénoliques. Ces constituants préviennent les risques d'athérosclérose impliqués dans l'apparition des MCV.

- La lécithine de soja :

Autrement appelé phosphatidylcholine, choline sous forme de phospholipide, c'est un élément essentiel dans le bon fonctionnement du cerveau, du cœur et du foie. Elle permet d'éviter le dépôt des graisses et du cholestérol sur la paroi des vaisseaux sanguins et prévient de l'augmentation du taux de cholestérol.

L'homéopathie

- Drainage hépatique et rénal :

Pour permettre le drainage des trois lobes du foie, il est possible d'utiliser *Chelidonium majus* 5 CH, *Carduus Marianus* 5 CH et *Taraxacum dens leonis* 5 CH en association : cinq granules de chaque, trois fois par jour durant trois mois.

Pour effectuer un drainage du rein, on peut utiliser *Solidago virga aurea* 5 CH et *Berberis* 5 CH : cinq granules de chaque, trois fois par jour, une semaine par mois pendant trois mois.

- Action sur le cholestérol :

Pour agir directement, on utilisera :

Cholesterinum 30 CH, une dose par semaine jusqu'à diminution du taux de cholestérol.

Lycopodium clavatum 5 CH, en cas de troubles hépato-digestifs associés à un trouble du métabolisme du cholestérol. Cinq granules avant chaque repas et au moment des troubles.

Nux vomica 9 CH, en cas de risque d'excès alimentaire, cinq granules avant chaque repas.

Conclusion

Il a été démontré que les hypocholestérolémiants de la classe des statines sont les traitements les plus efficaces pour baisser le taux de cholestérol dans le sang. En effet, le cholestérol (LDL) est impliqué dans la création de la plaque d'athéromes sur la paroi des artères et cette formation peut engendrer des troubles cardiovasculaires.

De nombreuses études ont prouvé qu'une thérapie par les statines réduit de manière importante le risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux ainsi que de décès de cause cardiovasculaire. Il s'agit du traitement de première intention en prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires, c'est pourquoi elles sont très prescrites.

En revanche, elles peuvent être à l'origine d'événements indésirables, et plus particulièrement des atteintes musculaires et hépatiques, pouvant être délétères et il existe peu de preuves de leur efficacité chez le sujet de plus de 75 ans (notamment en prévention primaire).

Cette population est susceptible de présenter de nombreux troubles. Les modifications du métabolisme des médicaments liées au grand âge ou aux pathologies comme l'insuffisance rénale, la polymédication qui augmente le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, et les épisodes intercurrents aigus (complication ou maladie qui survient au cours d'une autre pathologie) sont des facteurs qui élèvent le risque d'effets secondaires médicamenteux.

La stratégie de prise en charge doit être réévaluée ponctuellement et l'intérêt d'un traitement par les statines doit être évalué au cas par cas.

En France, il existe de multiples recommandations pour introduire une statine. Bien que l'on compte des outils qui ont pour but de déterminer les thérapies non appropriées chez la personne âgée, aucune recommandation n'est établie pour déprescrire les statines.

La déprescription, si elle est menée de manière optimale, peut contribuer à d'importants bénéfices : une réduction des risques associés à la polymédication, une diminution de l'état de fragilité, une amélioration de l'observance et une optimisation de la prise en charge globale du patient.

Néanmoins, ils existent des risques (une réapparition de la maladie, un phénomène de sevrage, etc.) et beaucoup de freins viennent entraver la déprescription. Ces obstacles sont aussi bien liés au patient qu'au prescripteur, elle doit donc être établie de façon structurée.

Cette discipline se développe dans le monde où des réseaux d'experts ont été mis en place et ces derniers mettent à disposition des outils et des ressources afin de fournir une aide aux professionnels de santé.

Principale classe thérapeutique prescrite en France et traitement hypocholestérolémiant de première intention, les statines ont prouvé leur efficacité. Mais il existe peu de données probantes concernant leur emploi chez le sujet âgé de plus de 75 ans en prévention primaire. En outre, l'attribution des statines dans cette tranche de population (patients souvent fragiles) n'a pas apporté de réelles preuves sur la baisse de la mortalité et n'a pas démontré une différence significative dans l'apparition de troubles cardiovasculaires.

L'arrêt de prescription de cette classe thérapeutique n'est majoritairement pas mal perçu. Elle peut engendrer une amélioration de la qualité de vie, une diminution des effets indésirables liés à son utilisation et du nombre d'hospitalisations, et pourrait permettre de réaliser une économie importante pour l'Assurance Maladie.

Ainsi en France, il paraît opportun de généraliser la déprescription et d'établir un réseau d'experts dans cette discipline afin de développer des algorithmes et de fournir des informations, des outils et des ressources, pour accompagner les professionnels de santé et le patient.

La mission du pharmacien d'officine consiste à analyser les ordonnances, à vérifier leur conformité et à échanger avec le malade pour surveiller son observance, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables. Il se doit d'actualiser ces connaissances le plus régulièrement possible pour soutenir le patient dans son parcours de soins. Plus qu'un accompagnateur, il doit s'insérer dans le protocole de soins et doit ponctuellement communiquer avec les autres professionnels de santé.

L'officine est un lieu de discussions privilégié pour les malades. Le pharmacien est le professionnel de santé de proximité. L'écoute que propose l'équipe officinale permet aux personnes qui le souhaitent d'échanger sur leurs pathologies et leurs traitements.

Il a également la possibilité de mettre en place un bilan partagé de médication visant à améliorer la prise en charge médicamenteuse, de détecter les mésusages ou encore de prévenir les risques iatrogéniques. Il peut participer à des réunions de coordination pluriprofessionnelles afin de discuter de multiples approches thérapeutiques avec les professionnels de santé.

Ainsi, le pharmacien d'officine tient un rôle majeur dans la déprescription à différents niveaux :

- Dans son initiation,
- Dans son instauration,
- Dans le suivi du patient.

Références bibliographiques

- [1] Sandoz Pharmaceuticals SA. Tout ce qu'il faut savoir sur le cholestérol 2016.
- [2] Farnier M. Histoire des statines. *Médecine Mal Métaboliques* 2013;7:407–12. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(13\)70529-7](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(13)70529-7).
- [3] Nalbone G, Bernot D, Peiretti F, Alessi M-C, Juhan-Vague I. Les statines en thérapeutique cardiovasculaire. *médecine/sciences* 2002;18:1257–65. <https://doi.org/10.1051/medsci/200218121257>.
- [4] Sablonnière B, Chap H, Guéant J-L, Le Gall J-Y, Parmi les auteurs figurent : Yves-Michel Darmon P-PHH de V PU-PH; Christian Jarry, PU Faculté de Médecine de Bordeaux, Association nationale des professeurs et maîtres de conférences biochimistes des UFR médicales (France). *Chimie, biochimie & biologie moléculaire*. 2nd ed. Montreuil: Omniscience; 2010.
- [5] Mengual R. *Métabolisme du Cholestérol* 2012.
- [6] Cholestérol. Wikipédia 2020.
- [7] Barau C, Pons S, Ghaleh B, Gueyffier F. Médicaments hypolipémiants. *Pharmacol. Cardio-Vasc. Respir.*, Elsevier; 2016, p. 189–96. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75159-2.00023-3>.
- [8] Le Bras M, Cariou B. Dyslipidémies. *Rev Prat* 2011;61:93–102.
- [9] Lantoine E. Statines : Effets indésirables et interactions médicamenteuses. Henry Poincaré, 2003.
- [10] Bruckert E, Le Goff W. Physiologie du métabolisme des lipoprotéines. *Médecine Mal Métaboliques* 2018;12:50–61. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30009-9](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30009-9).
- [11] Griffon C, Cohen C, Stephan D. Athérome - Epidémiologie et physopathologie - Le malade polyathéromateux. *Rev Prat* 2011;61:1–7.
- [12] Blanchet T. *La circulation sanguine et lymphatique* 2015.
- [13] Mesnier N. *Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose: contribution à l'étude des contraintes résiduelles*. Grenoble, 2011.
- [14] Duriez P. Mécanismes de formation de la plaque d'athérome. *Rev Médecine Interne* 2004;25:S3–6. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.04.010>.
- [15] Faure E, Dr Labreze. Les Dyslipidémies. *caducee.net* n.d. <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/dyslipidemies.asp>.
- [16] Les hypercholestérolémies familiales. *Rev Prescrire* 2005;25:121–6.
- [17] ANSM, HAS, UNCAM. Base de données publique des médicaments. Base Données Publique Médicam 2019. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
- [18] Haute Autorité de Santé. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2010.
- [19] Komajda M. Efficacité et effets indésirables des statines: évidences et polémiques. *Bull Académie Natl Médecine* 2018;202:817–35. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30249-3](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30249-3).
- [20] Welty FK, Lewis SJ, Friday KE, Cain VA, Anzalone DA. A Comparison of Statin Therapies in Hypercholesterolemia in Women: A Subgroup Analysis of the STELLAR Study. *J Womens Health* 2016;25:50–6. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5271>.
- [21] Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2016;117:1444–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.011>.
- [22] Davignon J, Mabile L. Mécanismes d'action des statines et leurs effets pléiotropes. *Ann Endocrinol* 2001;62:101–12.
- [23] Bézie Y, Cattan V. Comparaison des différentes statines : implications cliniques et choix thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique Cardiol* 2003;1:46–54.

- [24] Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit 2016. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278577.htm>.
- [25] Gallio A. Les effets secondaires musculaires des statines. *Wwwcardio-Onlinefr* 2019. <https://www.cardio-online.fr/>.
- [26] Brosteaux C, Ruiz J, Buclin T, Kuntzer T, Rodondi N. Statines et effets indésirables musculaires. *Rev Médicale Suisse* 2010;6.
- [27] Joseph J-P, Afonso M, Berdaï D, Salles N, Bénard A, Gay B, et al. Bénéfices et risques des statines en prévention primaire chez la personne âgée. *Presse Médicale* 2015;44:1219–25. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.09.015>.
- [28] Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567–72. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02030-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02030-2).
- [29] Khelfi A, Azzouz M, Abtroun R, Reggabi M, Alamir B. Mécanismes d'action directs mis en jeu dans les myopathies toxiques. *Ann Pharm Fr* 2017;75:323–43. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2017.04.002>.
- [30] Verret L. Le point sur les statines. *Pharmactuel* 2002;35:7.
- [31] Imbs JL. Conséquences inattendues d'un effet indésirable attendu de la cérvastatine. *Rev Médecine Interne* 2002;23:1–3.
- [32] Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:464–74. <https://doi.org/10.1177/2047487314525531>.
- [33] Lecrubier A. Toxicité des statines: une méta-analyse tente de démêler le vrai du faux. *Medscape* 2014. <http://francais.medscape.com/voirarticle/3600430>.
- [34] Rosenbaum D. Intolérance et effets secondaires des statines. *Médecine Thérapeutique* 2014;20:166–71. <https://doi.org/10.1684/met.2014.0452>.
- [35] Smati-Grangeon S. Impact des statines sur le risque de diabète de type 2 chez des sujets pré-diabétiques: résultats de l'étude prospective IT-DAB. Nantes, 2016.
- [36] Géniaux DH. Hyperglycémie et diabète d'origine médicamenteuse 2015.
- [37] Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet* 2010;375:735–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6).
- [38] Preiss D. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.860>.
- [39] Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;347:f4356–f4356. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4356>.
- [40] Cai R, Yuan Y, Zhou Y, Xia W, Wang P, Sun H, et al. Lower intensified target LDL-c level of statin therapy results in a higher risk of incident diabetes: a meta-analysis. *PloS One* 2014;9:e104922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104922>.
- [41] Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JEL, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *The Lancet* 2015;385:351–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61183-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61183-1).
- [42] Goldstein MR, Mascitelli L. Do Statins Cause Diabetes? *Curr Diab Rep* 2013;13:381–90. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0368-x>.
- [43] Haute Autorité de Santé (HAS). Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité 2012.
- [44] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Vieillesse et santé. *www.who.int/fr* 2018. <https://www.who.int/fr>.

- [45] Laroche M-L. Le risque iatrogène chez la personne âgée : à propos des médicaments potentiellement inappropriés. Limoges, 2007.
- [46] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. Organisation Mondiale de la Santé (OMS); 2016.
- [47] Subbe CP, Burford C, Jeune IL, Masterton-Smith C, Ward D. Relationship between input and output in acute medicine – secondary analysis of the Society for Acute Medicine’s benchmarking audit 2013 (SAMBA ‘13). Clin Med 2015;15:15–9. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-1-15>.
- [48] Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. Can Med Assoc J 2005;173:489–95. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>.
- [49] Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering Medication Appropriateness for Patients Late in Life. Arch Intern Med 2006;166:605. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.6.605>.
- [50] Boland B. Une statine au-delà de 80 ans : est-ce raisonnable et utile? Louvain Méd 2017;136:6.
- [51] Flajolet A. LA PREVENTION : définition, notions générales sur l’approche française, et comparaisons internationales. Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative; 2008.
- [52] Lenartowicz M. Revue générale de la prévention chez la personne âgée - Gériatrie. Édition Prof Man MSD 2018. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/>.
- [53] Deswarte D. Définir la polyopathie. Homéopathie En Polyopathie, Elsevier; 2018, p. 5–8. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-76052-5.00001-1>.
- [54] Université Médicale Virtuelle Francophone. La personne âgée malade 2008.
- [55] Blum D, Buée L, Pasquier F. Alzheimer (maladie d’). Inserm - Sci Pour Santé 2019. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>.
- [56] Fondation Alzheimer. Maladie d’Alzheimer : les chiffres clés. Fond Alzheimer 2019. <https://www.fondation-alzheimer.org/actualites/maladie-dalzheimer-les-chiffres-cles/>.
- [57] Foulquier F. Optimisation de la prise en charge de la personne âgée par le pharmacien d’officine en vue de la prévention de la perte d’autonomie. Toulouse III Paul Sabatier, 2017.
- [58] Collège des Enseignants de Neurologie. Syndrome confusionnel. Collège Enseign Neurol 2016. <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/syndrome-myogène-myopathique-8> (accessed May 15, 2020).
- [59] Ameli. Comprendre la dépression. Ameli.fr 2020. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/comprendre-depression>.
- [60] Ameli. Comprendre les troubles anxieux (anxiété grave). Ameli.fr 2020. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/comprendre-troubles-anxieux-anxiete>.
- [61] Collège des Enseignants de Neurologie. Syndrome démentiel. Collège Enseign Neurol 2016. <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/syndrome-myogène-myopathique-9> (accessed May 15, 2020).
- [62] Collège des Enseignants de Neurologie. Maladie de Parkinson. Collège Enseign Neurol 2016. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson>.
- [63] Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). La maladie de Parkinson en chiffres. Fond Pour Rech Médicale n.d. <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/lmaladie-de-parkinson/la-maladie-de-parkinson-en-chiffres>.
- [64] Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Médecine Mal Métaboliques 2007;1:92–6. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(07\)74158-5](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(07)74158-5).
- [65] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Maladies Cardiovasculaires. <https://www.who.int/fr> 2017. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular>

diseases-(cvds).

- [66] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). OMS | À propos des maladies cardiovasculaires. WHO 2019. http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/about_cvd/fr/index.html.
- [67] Ministère des Solidarités et de la. Maladies cardiovasculaires. Wwwwsolidarites-Santegouvfr 2019. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/maladies-cardiovasculaires>.
- [68] E-santé. Maladies cardiovasculaires : des chiffres effarants. E-Santé 2015. <https://www.e-sante.fr/maladies-cardiovasculaires-chiffres-effarants/breve/321>.
- [69] Les entreprises du médicament (Leem). Maladies Cardiovasculaires (MCV) n.d.
- [70] Santé Publique France. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral. <https://www.santepubliquefrance.fr/2019./maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>.
- [71] Assurance Maladie (Ameli). Athérosclérose et maladies cardiovasculaires 2020. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/maladies-cardiovasculaires>.
- [72] Denis B. Les pathologies cardiovasculaires. Guide Prat. Vieil., Elsevier; 2016, p. 290–3. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74904-9.00050-6>.
- [73] Assurance Maladie (Ameli). Qu'est-ce que le risque cardiovasculaire ? <https://www.ameli.fr/2019.https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/definition-facteurs-favorisants>.
- [74] Univerité Médicale Virtuelle Francophone. Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention 2011.
- [75] Pillon F. Prise en charge des dyslipidémies, nouvelles recommandations. Actual Pharm 2018;57:36–40. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.04.008>.
- [76] Vergès B. Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? Arch Mal Coeur Vaiss - Prat 2017;2017:3–8. <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2017.07.004>.
- [77] Rudaz A, Rima A, Humair J-P. Scores de risque cardiovasculaire : pourquoi, comment et quand les utiliser ? Rev Médicale Suisse 2010;6:1809–15.
- [78] Haute Autorité de Santé. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2017.
- [79] Johns I, Moschonas KE, Medina J, Ossei-Gerning N, Kassianos G, Halcox JP. Risk classification in primary prevention of CVD according to QRISK2 and JBS3 'heart age', and prevalence of elevated high-sensitivity C reactive protein in the UK cohort of the EURIKA study. Open Heart 2018;5:e000849. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000849>.
- [80] Haute Autorité de Santé HAS. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge - Recommandation abrogée. Saint-Denis La Plaine: 2017.
- [81] Lecrubier A, Stiles S. Cholestérol : les nouvelles recommandations US amorcent une marche arrière. Medscape 2018. <http://français.medscape.com/voirarticle/3604569>.
- [82] Anthony P. Should You Take A Statin If You Are Over 75?: The Value of DeRisking in The Elderly. Skept Cardiol 2018. <https://theskepticalcardiologist.com/2018/01/17/should-you-take-a-statin-if-you-are-over-75-the-value-of-derisking-in-the-elderly/>.
- [83] Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. La sarcopénie. Rev Rhum 2019;86:39–45. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2018.06.003>.
- [84] Mekrani S, Brignol TN, Pereira I, Koeing J, Goussiaume A. Le muscle squelettique. Assoc Francaise Contre Myopathies 2003:8.
- [85] Gallien A. Muscle, fibre musculaire, myofibrille, myofilament - Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon. Svtac-Dijonfr 2013. <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article3155>.
- [86] Moulias S. Les myopathies du sujet âgé 2003:5.
- [87] Santé Publique France. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique

2018;8.

- [88] Santé Publique France. Diabète des personnes âgées. www.santepubliquefrance.fr 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/diabete-des-personnes-agees>.
- [89] Archambeaud F, Fougere É. Spécificités du diabète de type 2 chez le sujet âgé. *Actual Pharm* 2017;56:42–6. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.031>.
- [90] Arlet P. Diabète du sujet âgé 2015.
- [91] IQVIA. Marché du médicament en France 2018. <https://www.ims-pharmastat.fr/marche-du-medicament-en-france#>.
- [92] Les entreprises du médicament (Leem). Marché mondial 2019. <https://www.leem.org/marche-mondial>.
- [93] Queneau P, Grandmottet P. Propositions pour une prévention de la Iatrogénie évitable. 1997.
- [94] Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K 2008:3.
- [95] Labetoulle M. La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? *J Fr Ophthalmol* 2009;32:79–82. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2008.11.009>.
- [96] Benkirane R. Les effets indésirables des médicaments 2000.
- [97] Assurance Maladie (Ameli). Iatrogénie médicamenteuse. <https://www.ameli.fr/> 2019. <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/iatrogenie-medicamenteuse/iatrogenie-medicamenteuse>.
- [98] Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé 2005.
- [99] Bonnin L. Bilan de médication à l'officine: quels types d'interventions pharmaceutiques? Pharmacie. Toulouse III Paul Sabatier, 2017.
- [100] Vogel T, Lang PO. Iatrogénie chez la personne âgée. *Actual Pharm* 2018;57:23–5. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.11.005>.
- [101] RUSHGQ. Guide de gestion médicamenteuse en UCDG 2015.
- [102] Sirois C. La déprescription de médicaments chez les aînés. Québec: 2017.
- [103] Reeve E, Gnjdic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of “deprescribing” with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1254–68. <https://doi.org/10.1111/bcp.12732>.
- [104] Queneau P, Doucet J, Paille F. Quand « déprescrire » les médicaments chez les personnes âgées pour améliorer leur santé ? *Bull Académie Natl Médecine* 2007;191:271–85. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)33074-2](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)33074-2).
- [105] Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. The benefits and harms of deprescribing. *Med J Aust* 2014;201:386–9. <https://doi.org/10.5694/mja13.00200>.
- [106] Buxeraud J, Faure S. Les benzodiazépines. *Actual Pharm* 2019;58:24–6. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.09.027>.
- [107] Nguyen L. La déprescription médicamenteuse – Analyse de la mise en place et du fonctionnement d'un réseau ville-hôpital d'aide à la déprescription : réseau R.A.D.I.O. Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2017.
- [108] Goujon E. Etude prospective sur les déterminants de la Déprescription des médicaments en Médecine Générale. Rouen, 2011.
- [109] Crest MG. La déprescription: les patients sont-ils prêts? Analyse du vécu et du ressenti des patients à qui le médecin généraliste propose une déprescription. Thèse d'exercice. Paris Descartes, 2012.
- [110] Queneau P. La thérapeutique est aussi la science et l'art de “dé-prescrire.” Presse Médicale

- 2004;33:583–5. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(04\)98680-0](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(04)98680-0).
- [111] 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674–94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.
- [112] Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d’une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne* 2009;30:592–601. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.08.010>.
- [113] Frey-Geoffret A. Critères STOPP/START version 2 : étude de faisabilité de l’utilisation d’une version informatisée en médecine générale. VERSAILLES SAINT - QUENTIN EN YVELINES, 2016.
- [114] Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045–51. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-C](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-C).
- [115] Haute Autorité de Santé. Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA) - Programme Pilote 2006-2013. Haute Aut Santé 2011. https://www.has-sante.fr/jcms/c_675707/fr/prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-pmsa-programme-pilote-2006-2013.
- [116] Salamon R, Momas I, Tran B, Haury B. Objectifs de santé publique : Evaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 et propositions. Haut Conseil de la Santé Publique; 2010.
- [117] Bruyère. Bruyère 2019. <https://www.bruyere.org/fr/home>.
- [118] Bruyère. Deprescribing.org 2020. <https://deprescribing.org/>.
- [119] MedStopper 2020. <http://medstopper.com/>.
- [120] The National Institute on Aging. US Dprescribing Research Network 2019. <https://deprescribingresearch.org/> (accessed January 4, 2020).
- [121] Specialist Pharmacy Service. English Deprescribing Network. SPS - Spec Pharm Serv 2020. <https://www.sps.nhs.uk/networks/english-deprescribing-network/>.
- [122] Higgins C, Higgins M, Discipline pharmacology. Australian Deprescribing Network. Aust Deprescribing Netw 2019. <https://australiandeprescribingnetwork.com/au/>.
- [123] Assurance Maladie (Ameli). Usage des statines 2013.
- [124] Durlach V. Statines : études d’intervention, faits et perspectives 2020;62:12.
- [125] Statines Au Grand Age, découvrez l’étude SAGA n.d. <http://statinesaugrandage.fr/>.
- [126] Doser Joz-Roland N, Büla C, Rodondi N. Faut-il traiter les dyslipidémies chez les personnes âgées et très âgées ? *Rev Médicale Suisse* 2009;2211–8.
- [127] Ford I, Blauw GJ, Murphy MB, Shepherd J, Cobbe SM, Bollen EL, et al. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002;3:8. <https://doi.org/10.1186/1468-6708-3-8>.
- [128] Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* 2006;97:33A-41A. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.11.014>.
- [129] Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0289>.
- [130] Tjia J, Kutner JS, Ritchie CS, Blatchford PJ, Bennett Kendrick RE, Prince-Paul M, et al. Perceptions of Statin Discontinuation among Patients with Life-Limiting Illness. *J Palliat Med* 2017;20:1098–103. <https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0489>.
- [131] Gencer B, Moradpour D, Rodondi N. Traitement des dyslipidémies et atteinte hépatique. *Rev*

Médicale Suisse 2012;8:507–12.

[132] Code de la santé publique - Article R4235-48. vol. R4235-48. 2004.

[133] Haute Autorité de Santé. Réunion de concertation pluridisciplinaire 2017.

[134] Lehmann H. Un nouveau dispositif d'accompagnement du patient en officine : le « bilan partagé de médication ». Ann Pharm Fr 2019;77:265–75.

<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2019.02.002>.

[135] Giphar group. Pharmacien Giphar 2019. <https://www.pharmaciengiphar.com/>.

Annexes

Annexe 1. Les Différents effets indésirables référencés selon le Résumé Caractéristique du Produit pour chacune des statines.....	104
Annexe 2. Indications issues des Résumés des Caractéristiques des Produits.....	106
Annexe 3. Table de SCORE	107
Annexe 4. Algorithmes	108
1) Algorithme de déprescription des IPP	108
2) Algorithme de déprescription des antihyperglycémiantes	109
3) Algorithme de déprescription des agonistes des récepteurs de benzodiazepine ..	110
Annexe 5. Exemple de cas sur MEDSTOPPER.com	111
Annexe 6. Données de l'étude	112
Annexe 7. Algorithme proposé pour la déprescription des statines	113
1) Prise en charge de la déprescription des statines	113
2) Prise en charge des troubles musculaires	114
3) Prise en charge des troubles hépatiques.....	115

Annexe 1. Les différents effets indésirables référencés selon le Résumé Caractéristique du Produit pour chacune des statines [24]

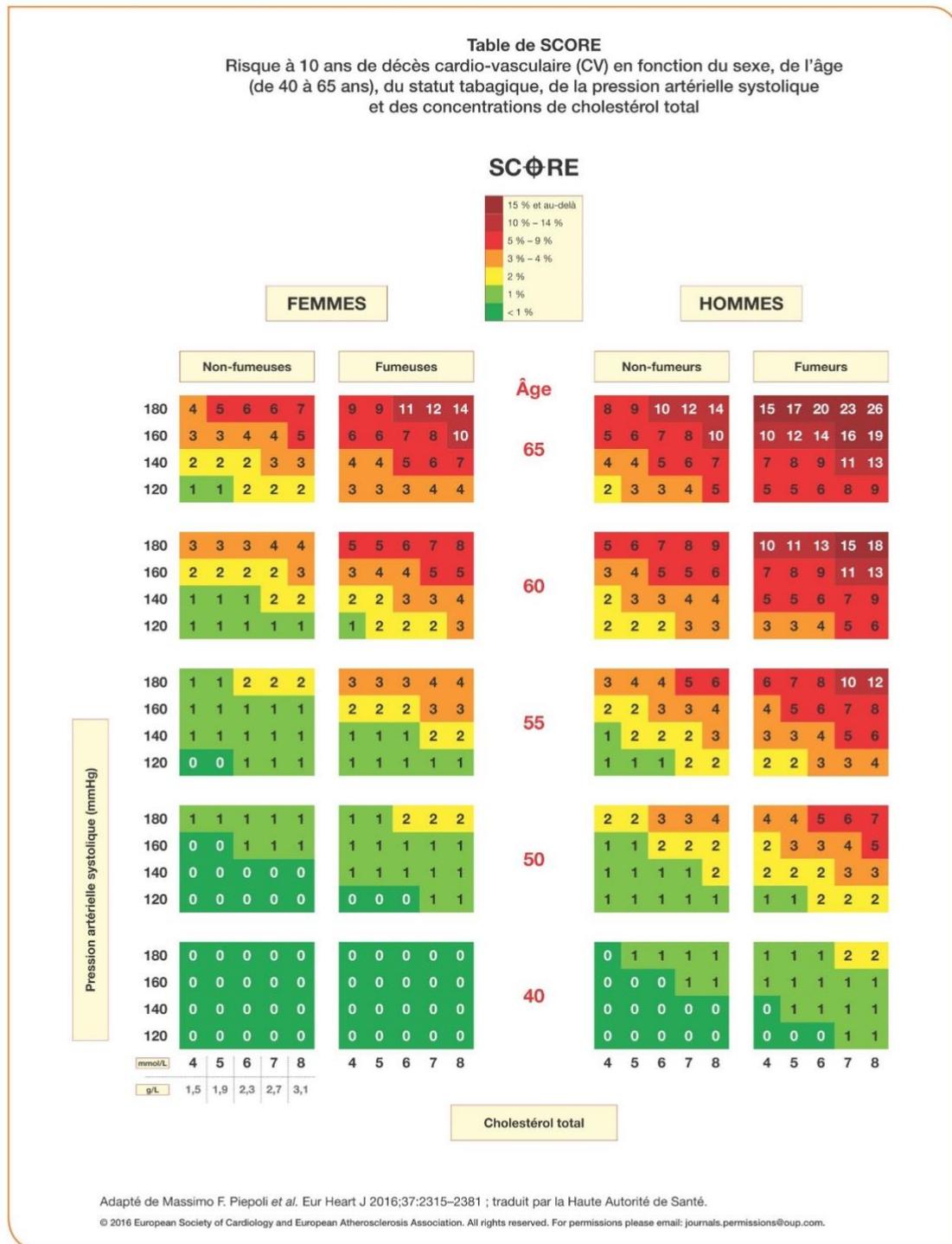
	<u>Simvastatine</u>	<u>Pravastatine</u>	<u>Fluvastatine</u>	<u>Atorvastatine</u>	<u>Rosuvastatine</u>
Nausée	Rare	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vomissement	Rare	Peu fréquent		Peu fréquent	
Dyspepsie	Rare	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	
Flatulence	Rare	Peu fréquent		Fréquent	
Douleur Abdominale	Rare	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Diarrhée	Rare	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Fréquent	Fréquence indéterminée
Constipation	Rare	Peu fréquent		Fréquent	Fréquent
γ transaminase	Rare	+	Fréquent	Fréquent	Rare
Hépatite	Rare	Très rare	Très rare	Peu fréquent	Très rare
Ictère	Rare	Très rare			Très rare
Pancréatite	Rare	Très rare	Très rare	Peu fréquent	Rare
Myopathie	Rare		Rare		Rare
Myopathie nécrosante à médiation auto-immune	Fréquence indéterminée		Fréquence indéterminée	Rare	Fréquence indéterminée
Myasthénie	Très rare	+	Rare	Peu fréquent	
Myalgie	Rare	+	Rare	Fréquent	Fréquent
Rhabdomyolyse	Rare	Très rare	Très rare		Fréquent
γ CPK	Rare	+	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Polymyosite	Très rare	Très rare	Très rare		
Arthralgie		+		Fréquent	Très rare
Tendinopathie	Fréquence indéterminée				Fréquence indéterminée
Douleur dorsale				Fréquent	
Douleurs des extrémités				Fréquent	
Dermatomyosite		Fréquence indéterminée			
Neuropathie périphérique	Rare	Très rare		Rare	Fréquence indéterminée
Paresthésie	Rare		Très rare	Peu fréquent	
Hypoesthésie			Très rare	Peu fréquent	
Amnésie	Très rare			Peu fréquent	Très rare
Fièvre					
Asthénie	Rare			Peu fréquent	Fréquent
Anxiété					
Insomnie	Très rare	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
Trouble du sommeil					Fréquence indéterminée
Cauchemars				Peu fréquent	
Impuissance	Fréquence indéterminée	Peu fréquent	Fréquence indéterminée		
Céphalée	Rare	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Vertiges	Rare	Peu fréquent		Peu fréquent	Fréquent
Acouphène				Peu fréquent	

	<u>Simvastatine</u>	<u>Pravastatine</u>	<u>Fluvastatine</u>	<u>Atorvastatine</u>	<u>Rosuvastatine</u>
Anorexie				Peu fréquent	
Prise de poids					
Alopécie	Rare	Peu fréquent		Peu fréquent	
Trouble de la vision		Peu fréquent		Peu fréquent	
Rash	Rare	Peu fréquent		Peu fréquent	Peu fréquent
Réaction allergique	Rare	Très rare	Rare	Fréquent	Rare
Prurit	Rare	Peu fréquent		Peu fréquent	Peu fréquent
Dermatose bulleuse				Rare	
Angi-oedème			Très rare	Rare	
Syndrome lupique			Très rare		
Syndrome de Lyell				Rare	
Syndrome de Steven-Johnson					Fréquence indéterminée
Thrombopénie			Très rare	Rare	Rare
Dépression	Fréquence indéterminée				Fréquence indéterminée
Protéinurie					Fréquent
Hématurie					Très rare
Miction anormal		Peu fréquent			
Cholestase				Rare	
Diabète					Fréquent (DT2)
↗ hémoglobine glyquée	Rare				
↗ glycémie à jeun	Rare				
Hyperglycémie				Fréquent	
Hypoglycémie				Rare	
Anémie hémolytique	Rare				
Vascularite			Très rare		
Gynécomastie				Très rare	Très rare
Nasopharyngite				Fréquent	
Epistaxis				Fréquent	
Pneumopathie interstitielle	Fréquence indéterminée		Fréquence indéterminée		
Insuffisance hépatique	Très rare			Très rare	
Insuffisance rénale		Très rare			

Annexe 2. Indications issues des Résumés des Caractéristiques des Produits [25]

Principes actifs	Indications		
	Hypercholestérolémie	Prévention cardiovasculaire	Autres
Atorvastatine	<p>En complément d'un régime pour réduire les taux élevés de cholestérol total (Chol-T), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.</p> <p>Pour réduire les taux de Chol-T et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont indisponibles.</p>	Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes ayant un risque élevé de présenter un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risques.	
Fluvastatine	Traitement des adultes présentant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte, en complément du régime alimentaire, lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, activité physique, perte de poids) est inadéquate.	Prévention secondaire des événements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronarienne percutanée.	
Pravastatine	Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, perte de poids) est insuffisante.	<p>Prévention primaire</p> <p>Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime.</p> <p>Prévention secondaire</p> <p>Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque.</p>	<p>Post-transplantation</p> <p>Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe.</p>
Rosuvastatine	<p>Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.</p> <p>Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.</p>	Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque.	
Simvastatine	<p>Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.</p> <p>Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.</p>	Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs	

Annexe 3. Table de SCORE [78]



Adapté de Massimo F. Piepoli et al. Eur Heart J 2016;37:2315-2381 ; traduit par la Haute Autorité de Santé.
 © 2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

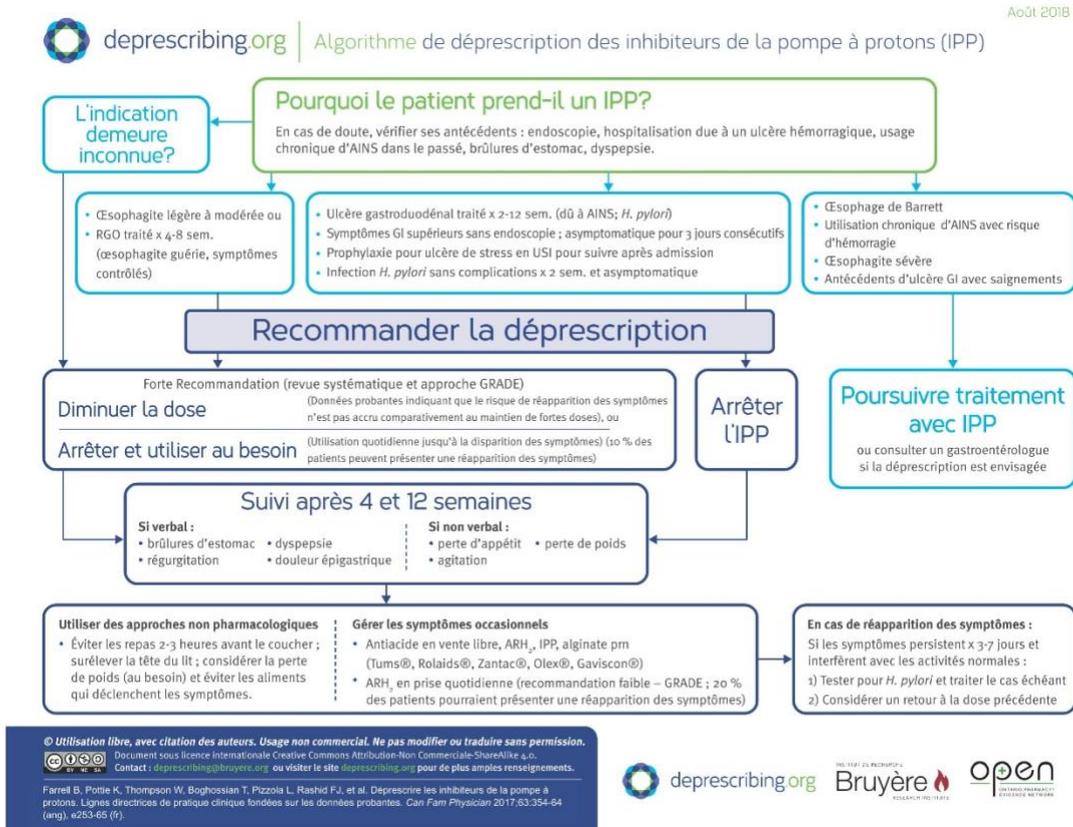


Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

© Haute Autorité de Santé - Février 2017

Annexe 4. Algorithmes [118]

1) Algorithme de déprescription des IPP



deprescribing.org | Déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) - Notes

Août 2016

Disponibilité de l'IPP

IPP	Dose standard (guérison) (1 fois/jour)*	Faible dose (maintien) (1 fois/jour)
Oméprazole (Losec®) - Gélule	20 mg ^a	10 mg ^a
Esoméprazole (Nexium®) - Comprimé	20 ^a ou 40 ^b mg	20 mg
Lansoprazole (Prevacid®) - Gélule	30 mg ^a	15 mg ^a
Dexlansoprazole (Dexilant®) - Comprimé	30 ^c ou 60 ^d mg	30 mg
Pantoprazole (Tecta®, Pantoloc®) - Comprimé	40 mg	20 mg
Rabéprazole (Pariet®) - Comprimé	20 mg	10 mg

Légende

a Reflux gastro-œsophagien non érosif	* Dose standard d'IPP à prise BID seulement indiqué pour le traitement de l'ulcère peptique causé par <i>H. pylori</i> ; la prise d'IPP devrait généralement être arrêtée lorsque la thérapie d'éradication est complétée, à moins de présence de facteurs de risque nécessitant la poursuite de la prise d'IPP (consulter les lignes directrices pour les détails).
b Œsophagite secondaire au reflux	
c Reflux gastro-œsophagien symptomatique non érosif	
d Œsophagite érosive en voie de guérison	
+ Peut être saupoudré sur les aliments	

Acronymes

RGO : reflux gastro-oesophagien	GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
AHR : Antagoniste du récepteur H ₂	AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Participation des patients et soignants/aidants naturels

Les patients et/ou les soignants seront plus aptes à s'engager dans la déprescription s'ils en comprennent les raisons (risques liés à l'usage continu de l'IPP; thérapie à long terme non nécessaire) et le processus.

Effets secondaires des IPP

- Lorsque l'indication n'est pas claire, les risques d'effets secondaires peuvent surpasser les bénéfices potentiels.
- Les IPP ont été associés à un risque accru de fractures, infections à *C. difficile* et diarrhées, pneumonie d'origine communautaire, carence en vitamine B12 et hypomagnésémie.
- Les effets secondaires courants incluent : maux de tête, nausées, diarrhées, éruptions cutanées.

Réduction des doses

- Aucune donnée n'indique qu'une approche de réduction des doses est supérieure à une autre.
- La réduction des doses d'IPP (p.ex. de 2x à 1x/jour, moitié de dose, prise un jour sur deux) OU l'arrêt de l'IPP et son utilisation au besoin sont toutes des options fortement recommandées.
- Choisir ce qui convient le mieux au patient, ce qui lui paraît le plus acceptable.

Prise au besoin : définition

La prise quotidienne de l'IPP pendant une période suffisante à la disparition des symptômes liés au reflux, après quoi la prise d'IPP par l'individu est arrêtée. Si les symptômes réapparaissent, recommencer la prise quotidienne du médicament jusqu'à disparition des symptômes.

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (ang). e283-85 (fr).

deprescribing.org | **Bruyère** | **open**

2) Algorithme de déprescription des antihyperglycémiant



deprescribing.org | Déprescription des antihyperglycémiant **Notes** Août 2018

Antihyperglycémiant et risques d'hypoglycémie

Médicament	Cause l'hypoglycémie?
Inhibiteur de l'alpha-glucosidase	Non
Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)	Non
Agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Non
Insuline	Oui (risque maximal avec l'insuline régulière, 30/70 et insuline NPH)
Méglitinide	Oui (faible risque)
Metformine	Non
Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)	Non
Sulfonylurées	Oui (risque maximal avec le glyburide, risque plus faible avec le gliclazide)
Thiazolidinediones (TZDs)	Non

Médicaments affectant le contrôle de la glycémie

- Médicaments pouvant causer une hyperglycémie (lorsque la prise de ces médicaments cesse, une hypoglycémie associée aux médicaments antihyperglycémiant peut apparaître), p. ex. les quinolones (spécialement avec la gatifloxacine), bêtabloquants (excepté le carvedilol), thiazides, antipsychotiques atypiques (spécialement l'olanzapine et la clozapine), corticostéroïdes, inhibiteurs de la calcineurine (p. ex. cyclosporine, sirolimus, tacrolimus), inhibiteurs de protéase;
- Médicaments qui interagissent avec les antihyperglycémiant (p. ex. triméthopime/sulfaméthoxazole et sulfonylurées);
- Substances et médicaments signalés parmi les causes d'hypoglycémie (p. ex. alcool, IMAOs, salicylates, quinolones, quinine, bêtabloquants, IECAs, pentamidine).

Impliquer les patients et les soignants

- Certaines personnes âgées préfèrent les thérapies moins intensives, surtout celles qui sont moins pénibles et qui n'augmentent pas les risques d'hypoglycémie;
- Les patients et les soignants seront plus enclins à s'engager dans une discussion liée à un changement de cibles ou à considérer la déprescription s'ils en comprennent les raisons :
 - Risques d'hypoglycémie et autres effets secondaires;
 - Risques d'un contrôle glycémique très serré (pas de bénéfice clinique et effets nocifs si A1C < 6 %);
 - Temps nécessaire pour ressentir le bénéfice lié à un contrôle glycémique serré;
 - Incertitude liée aux bénéfices du traitement pour les patients avec fragilité, démence ou en fin de vie;
- Objectifs des soins : éviter les symptômes d'hyperglycémie (soif, déshydratation, fréquence de miction, chutes, fatigue, insuffisance rénale) et prévenir les complications (5-10 ans de traitements nécessaires);
- Les experts de plusieurs pays s'entendent pour favoriser des traitements moins agressifs du diabète chez les personnes âgées;
- Examiner les options liées à la déprescription avec les patients et les soignants, ainsi que le processus de suivi prévu et les seuils pour un retour aux doses précédentes; ceci renforcera leur implication.

Information sur l'hypoglycémie pour les patients et soignants

- Les adultes âgés et frêles sont plus à risque d'hypoglycémie;
- Le risque d'hypoglycémie est plus élevé dans le cas d'un contrôle serré;
- Les symptômes d'hypoglycémie incluent : sudation, tachycardie, tremblements, MAIS les patients plus âgés pourraient ne pas présenter ces symptômes;
- Des déficiences cognitives ou physiques peuvent limiter la capacité du patient à réagir aux symptômes d'hypoglycémie;
- Certains médicaments peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie (p. ex. bêtabloquants);
- Les dommages liés à l'hypoglycémie peuvent être graves et incluent : incapacités cognitives et physiques, chutes et fractures, convulsions, visites à l'urgence et hospitalisations.

Recommandations pour la réduction des doses

- Établir des cibles pour le glucose sanguin et l'A1C, ainsi que des seuils pour un retour à la dose précédente, pour recommencer la prise du médicament ou maintenir la posologie;
- Développer un plan de réduction des doses avec le patient ou le soignant (les données n'indiquent pas qu'une approche de réduction est meilleure que l'autre) : arrêt de la prise d'antihyperglycémiant oraux, changement de médicament, diminution graduelle des doses (p. ex. changements à intervalles de 1-4 semaines, jusqu'à l'atteinte de la dose minimale disponible avant l'arrêt, ou simplement non-renouvellement de la prescription);
- En tout temps, si le glucose sanguin demeure au-dessus de la cible (12-15 mmol/L) ou si les symptômes d'hyperglycémie réapparaissent, les doses peuvent être augmentées ou ramenées au niveau précédent.

Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission. Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0. Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician 2017;63:832-43 (Eng), e452-65 (Fr).

3) Algorithme de déprescription des agonistes des récepteurs de benzodiazépine

Août 2018



deprescribing.org | Déprescription des benzodiazépines et "Z-drugs" (BZRA) – Notes

Disponibilité des BZRA

BZRA	Strength
Alprazolam (Xanax®) [†]	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg
Bromazépam (Lectopam®) [†]	1,5 mg 3 mg 6 mg
Chlordiazépoxide (Librax®) [‡]	5 mg 10 mg 25 mg
Clonazépam (Rivotril®) [†]	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg
Clorazépate (Tranxene®) [‡]	3,75 mg 7,5 mg 15 mg
Diazépam (Valium®) [†]	2 mg 5 mg 10 mg
Flurazépam (Dalmane®) [‡]	15 mg 30 mg
Lorazépam (Ativan®) ^{†,§}	0,5 mg 1 mg 2 mg
Nitrazépam (Mogadon®) [†]	5 mg 10 mg
Oxazépam (Serax®) [†]	10 mg 15 mg 30 mg
Temazépam (Restoril®) [‡]	15 mg 30 mg
Triazolam (Halcion®) [†]	0,125 mg 0,25 mg
Zopiclone (Imovane®, Rhovane®) [†]	5 mg 7,5 mg
Zolpidem (Sublinox®) [§]	5 mg 10 mg

T = comprimé, C = capsule, S = comprimé sublingual

Effets secondaires des BZRA

- Les BZRA ont été associés à :
 - dépendance physique, chutes, troubles de la mémoire, dépressions, incapacités fonctionnelles, sédation diurne et accidents de la route
- Risques accrus chez les personnes âgées

Participation des patients et des soignants

- Les patients doivent comprendre :**
- Les raisons justifiant la déprescription (risques liés à l'usage continu de BZRA, efficacité réduite à long terme)
 - Des symptômes de sevrage (insomnie, anxiété) peuvent se manifester, mais ils sont habituellement légers, passagers et de court terme (quelques jours à quelques semaines)
 - Ils font partie du plan de réduction des doses, et peuvent contrôler le rythme de réduction, ainsi que sa durée.

Réduction des doses

- Aucune donnée publiée ne montre que le changement vers un BZRA à action prolongée réduit l'incidence des symptômes de sevrage ou que cela est plus efficace que la réduction des doses d'un BZRA à action plus brève.
- Si les formes posologiques ne permettent pas une réduction de 25 %, envisager d'abord une réduction de 50 %, en intégrant des jours sans médicaments pendant la dernière partie du plan de réduction, ou utiliser le lorazépam ou oxazépam lors des dernières étapes.

Approche non-pharmacologique

- Soins primaires :**
- Aller se coucher seulement lorsqu'on a sommeil
 - Utiliser le lit ou la chambre à coucher uniquement pour dormir (ou pour les activités intimes)
 - Si on ne peut s'endormir 20-30 minutes après le coucher ou après un réveil, il est conseillé de sortir de la chambre à coucher.
 - Si on ne peut s'endormir 20-30 minutes après le retour au lit, répéter l'étape 3.
 - Utiliser l'alarme pour se réveiller à la même heure chaque matin
 - Ne pas faire de sieste
 - Éviter la caféine l'après-midi
 - Éviter l'exercice, la nicotine, l'alcool et les repas copieux dans les deux heures précédant le coucher

- Soins institutionnels :**
- Ouvrir les rideaux pendant le jour pour maximiser l'entrée de lumière
 - Minimiser le volume des alarmes
 - Augmenter l'activité pendant le jour et éviter le sommeil diurne
 - Réduire le nombre de siestes (pas plus de 30 min, pas de sieste après 14 h)
 - Le soir, offrir un breuvage chaud décaféiné ou du lait chaud
 - Limiter la prise de nourriture, de caféine et l'usage du tabac avant le coucher
 - Demander au résident d'aller à la toilette avant d'aller se coucher
 - Encourager des heures de coucher et de réveil régulières
 - Éviter les réveils pendant la nuit pour les soins directs
 - Offrir des massages légers et des massages du dos

Utiliser la TCC

- Qu'est-ce que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC)?**
- La TCC comprend 5-6 séances éducatives sur le sommeil et l'insomnie, le contrôle des stimuli, la restriction du sommeil, l'hygiène du sommeil, un entraînement à la relaxation et du soutien.
- Est-ce que ça fonctionne?**
- Plusieurs études ont démontré que la TCC améliore le sommeil, avec des effets soutenus à long terme.
- Qui peut dispenser la TCC?**
- Les psychologues cliniciens dispensent habituellement la TCC. D'autres intervenants peuvent aussi être formés ou offrir des séances de renseignements sur certains aspects de la TCC; des programmes d'autothérapie sont aussi disponibles.
- Où les fournisseurs de soins et les patients peuvent-ils obtenir davantage d'informations à ce sujet?**
- Quelques ressources sont suggérées sur ce site : <http://sleepwells.ca/>

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.

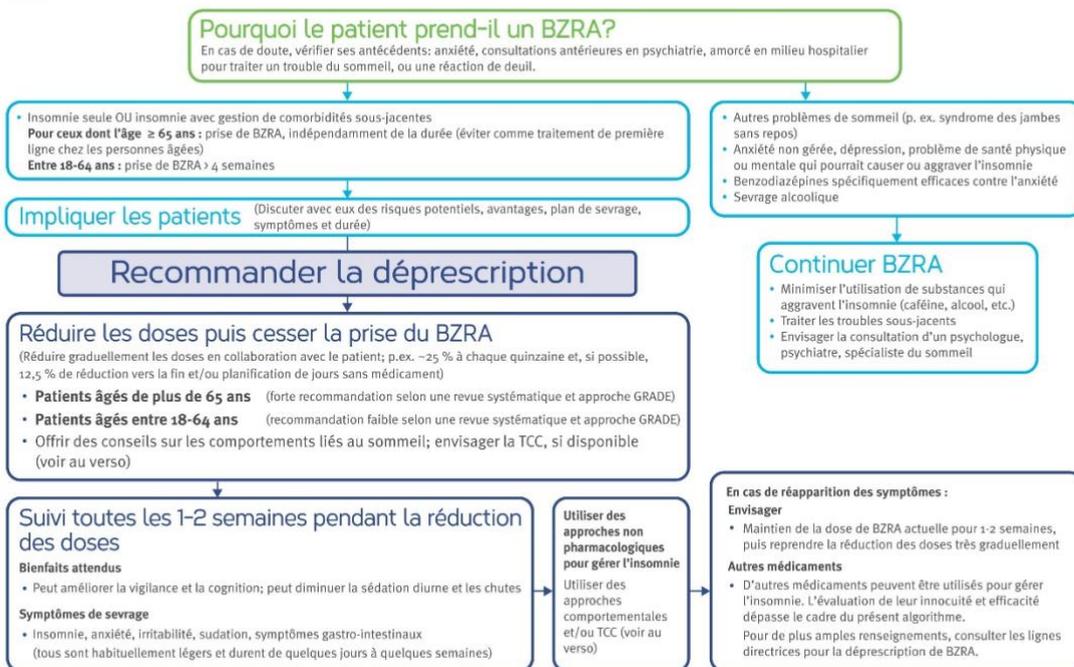
Document sous licence Internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
 Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.
 Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Can Fam Physician 2018;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).



Août 2018



deprescribing.org | Algorithme de déprescription des benzodiazépines et "Z-drugs" (BZRA)



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.

Document sous licence Internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
 Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.
 Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Can Fam Physician 2018;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).



Annexe 5. Exemple de cas sur MEDSTOPPER.com [119]



MedStopper is a deprescribing resource for healthcare professionals and their patients.

1 Frail elderly?

2 Generic or Brand Name:

3 Select Condition Treated:

Generic Name	Brand Name	Condition Treated	Add to MedStopper

◀ Previous Next ▶

MedStopper Plan

Arrange medications by: Stopping Priority

CLEAR ALL MEDICATIONS

PRINT PLAN

Stopping Priority RED=Highest GREEN=Lowest	Medication/ Category/ Condition	May Improve Symptoms?	May Reduce Risk for Future Illness?	May Cause Harm?	Suggested Taper Approach	Possible Symptoms when Stopping or Tapering	Beers/STOPP Criteria
×	zopiclone (Imovane) / Non-benzodiazepine sedative / insomnia				If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 25% every week (i.e. week 1-75%, week 2-50%, week 3-25%) and this can be extended or decreased (10% dose reductions) if needed. If intolerable withdrawal symptoms occur (usually 1-3 days after a dose change), go back to the previously tolerated dose until symptoms resolve and plan for a more gradual taper with the patient. Dose reduction may need to slow down as one gets to smaller doses (i.e. 25% of the original dose). Overall, the rate of discontinuation needs to be controlled by the person taking the medication.	rebound insomnia, tremor, anxiety, as well as more serious, rare manifestations including hallucinations, seizures, and delirium	Details
×	hydrochlorothiazide (Microzide) / Thiazide / blood pressure		 CALC / NNT		If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 50% every 1 to 2 weeks. Once at 25% of the original dose and no withdrawal symptoms have been seen, stop the drug. If any withdrawal symptoms occur, go back to approximately 75% of the previously tolerated dose.	chest pain, pounding heart, heart rate, blood pressure (re-measure for up to 6 months), anxiety, tremor	Details
×	alprazolam (Xanax) / Benzodiazepine / anxiety				If used daily for more than 3-4 weeks. Reduce dose by 25% every week (i.e. week 1-75%, week 2-50%, week 3-25%) and this can be extended or decreased (10% dose reductions) if needed. If intolerable withdrawal symptoms occur (usually 1-3 days after a dose change), go back to the previously tolerated dose until symptoms resolve and plan for a more gradual taper with the patient. Dose reduction may need to slow down as one gets to smaller doses (i.e. 25% of the original dose). Overall, the rate of discontinuation needs to be controlled by the person taking the medication.	rebound insomnia, tremor, anxiety, as well as more serious, rare manifestations including hallucinations, seizures, and delirium	Details
×	atorvastatin (Lipitor) / Statin / reduce CVD risk (no history of heart attack or stroke)		 CALC / NNT		Tapering not required		None
×	ASA (Aspirin) / ASA / previous heart attack or stroke		 NNT		Tapering not required		Details

Annexe 6. Résultats de l'étude "Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness" [129]

Statement	Primary life-limiting diagnosis					P
	Response	Total (n = 297) n (%)	Cancer (n = 184) n (%)	Cardiovasculaire disease (n = 23) n (%)	Other (n = 90) n (%)	
I have been previously told that I should never discontinue this medication.	Agree	52 (17,5)	37 (20,1)	3 (13,0)	12 (13,3)	0,34
	Disagree	234 (78,8)	141 (76,6)	20 (87,0)	73 (81,1)	
	Unknown	11 (3,7)	6 (3,3)	0 (0)	5 (5,6)	
Stopping statins would mean that all my previous efforts were wasted.	Agree	52 (17,5)	34 (18,5)	4 (17,4)	14 (15,6)	0,88
	Disagree	228 (76,8)	141 (76,6)	18 (78,3)	69 (76,7)	
	Unknown	17 (5,7)	9 (4,9)	1 (4,3)	7 (7,8)	
If I stop my statins, I will experience another problem in addition to those I already have.	Agree	40 (13,5)	22 (12,0)	3 (13,0)	15 (16,7)	0,54
	Disagree	228 (76,8)	145 (78,8)	17 (73,9)	66 (73,3)	
	Unknown	29 (9,8)	17 (9,2)	3 (13,0)	9 (10,0)	
If I stop my statin, I will have fewer symptoms.	Agree	56 (18,9)	32 (17,4)	6 (26,1)	18 (20,0)	0,51
	Disagree	189 (63,6)	118 (64,1)	12 (52,2)	59 (65,6)	
	Unknown	52 (17,5)	34 (18,5)	5 (21,7)	13 (14,4)	
If I stop my statin, I will have better quality life.	Agree	73 (24,6)	43 (23,4)	9 (39,1)	21 (23,3)	0,29
	Disagree	173 (58,2)	108 (58,7)	11 (47,8)	54 (60,0)	
	Unknown	51 (17,2)	33 (17,9)	3 (13,0)	15 (16,7)	
If I stop my statin, I will spend less money on medication.	Agree	186 (62,6)	115 (62,5)	18 (78,3)	53 (58,9)	0,36
	Disagree	98 (33,0)	61 (33,1)	5 (21,7)	32 (35,6)	
	Unknown	13 (4,4)	8 (4,3)	0 (0,0)	5 (5,6)	
If I stop my statin, I may be able to stop other medication that I take.	Agree	101 (34,0)	54 (29,3)	14 (60,9)	33 (36,7)	0,004
	Disagree	164 (55,2)	112 (60,9)	6 (26,1)	46 (51,1)	
	Unknown	32 (10,8)	18 (9,8)	3 (13,0)	11 (12,2)	
Stopping my statin means that my doctor has given up on treating me.	Agree	10 (3,4)	3 (1,6)	1 (4,3)	6 (6,7)	0,089
	Disagree	272 (91,6)	172 (93,5)	21 (91,3)	79 (87,8)	
	Unknown	15 (5,1)	9 (4,9)	1 (4,3)	5 (5,6)	
Stopping my statin means that my doctor thinks I am about to die.	Agree	9 (3,0)	3 (1,6)	1 (4,3)	5 (5,6)	0,19
	Disagree	275 (92,6)	173 (94,0)	22 (95,7)	80 (88,9)	
	Unknown	13 (4,4)	8 (4,3)	0 (0,0)	5 (5,6)	

Annexe 7. Algorithme proposé pour la déprescription des statines [101] [26] [131]

1) Prise en charge de la déprescription des statines

Patient âgé de plus de 75 ans traité par statine

Effets indésirables

:

statines

Initier la déprescription

Indication

Prévention secondaire

Espérance de vie courte
< 5 ans

Espérance de vie longue
> 5 ans

Espérance de vie courte
< 5 ans

Espérance de vie longue
> 5 ans

Approche individuelle

- Sédentarité

Non

Oui

Maintenir la prescription

Vérifier si apparition de facteur de risque CV

Mise en place de mesures hygiéno-diététiques

- Manger équilibré

2) Prise en charge des troubles musculaires

Troubles musculaires

Anamnèse, examen clinique, bilan sanguin

CPK normale

CPK < 10 fois la normale

CPK > 10 fois la normale

Évaluation de la douleur

Test de la fonction rénal
Test de la fonction hépatique

Supportable

Non supportable

Rhabdomyolyse possible

Arrêter le médicament

Réduire ou changer de statine si nécessaire

Surveiller les CPK

CPK reviennent à la normale

CPK restent à la normale

Arrêter traitement

Changer de statine si nécessaire

Surveiller les CPK

Si troubles musculaire persistent :
Faire un bilan neurologique et éventuellement un électromyogramme

3) Prise en charge des troubles hépatiques

Troubles hépatiques

Anamnèse, examen clinique, bilan sanguin

	Transaminase	Transaminase
normale	normale	normale

Traitement maintenu

étiologie	2-3 semaines après
-----------	--------------------

2-3 semaines après

Transaminase augmenté

Reprise du traitement :

-
-

Arrêt du traitement

Suivi hépatique

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Que doit-on penser de la déprescription des statines ?



Le cholestérol occupe une place essentielle dans la physiologie du corps humain. Il est l'un des principaux constituants des membranes de nos cellules, il est impliqué dans la fabrication des acides biliaires, permettant l'absorption d'acides gras et de vitamines, et il est à l'origine de la synthèse de nombreuses hormones et de la vitamine D. Mais il est également impliqué dans la formation de plaques d'athérome sur la paroi des artères (en particulier celles du cœur, du cerveau et des membres inférieures). Ces plaques d'athéromes, quand elles se rompent, sont responsables d'accidents vasculaires. Les statines sont une classe de médicaments prescrits en première intention pour baisser le taux de cholestérol, seulement, ces molécules possèdent de nombreux effets indésirables et notamment des effets musculaires pouvant être délétères chez les personnes âgées fragiles. Il est alors nécessaire de réévaluer leur prescription et d'établir la balance bénéfices/risques chez le sujet âgé pour déterminer si le traitement est encore légitime ou non. Plus généralement, l'iatrogénie médicamenteuse est un problème majeur chez cette population et un bilan de médication s'avère nécessaire afin de limiter ces troubles. L'arrêt du traitement n'a rien d'anodin, il doit se faire en étroite collaboration entre le patient, le prescripteur, le pharmacien et tout professionnel de santé gravitant autour du patient afin de s'assurer qu'il soit jugé bon de le cesser, d'éviter les risques de rebond (réapparition de la maladie) et de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques par exemple. Des réseaux de déprescription commencent petit à petit à être mis en place pour accompagner les professionnels de santé dans l'arrêt du médicament et proposer des ressources et des liens utiles à la déprescription.

Mots-clés : Statines, cholestérol, personne âgée, déprescription, fragilité, effets indésirables, prise en charge, vieillissement, troubles cardio-vasculaires, iatrogénies médicamenteuses, réseaux, algorithmes

What is at stake with deprescribing statins ?

Cholesterol plays a central part in the human body's physiology. It is one of the major constituents of our cells' membranes, it is involved in the production of bile acids, which enable the absorption of fatty acids and vitamins, and triggers the synthesis of many hormones and of vitamin D. It is also involved in the formation of atheroma plaques on the walls of the arteries (especially those of the heart, brain and lower limbs). These atheroma plaques, when they break off, are responsible for vascular accidents. The drug class of statins provides the first-intention medications prescribed to lower the level of cholesterol. The issue is that these molecules entail numerous adverse effects including impacts on muscles which may prove harmful for fragile elderly individuals. In such cases, it is necessary to reassess the prescription and establish the benefit/risk ratio for elderly patients, in order to confirm or call out the relevance of the treatment. More generally, drug iatrogenesis is a major problem among this population and a prescription assessment may prove a necessary step to limit its emergence. Stopping the treatment is not a step that can be taken lightly. It must be agreed on by the patient, the prescribing doctor, the pharmacist and any healthcare professional dealing with patient, so that the cessation is deemed positive, that any risk of recurrence of the disease is avoided, and that diet and lifestyle measures may be set up. At the moment, deprescribing networks are progressively developing in order to offer healthcare professionals some guidelines in their endeavour to stop the medication along with resources and links relevant to deprescribing.

Keywords : Statin, cholesterol, elderly person, deprescribing, frailty, side effects, care, ageing, cardiovascular diseases, medicine-related illness, networks, algorithms.

