

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 26 mars 2021

Par

Sarah NADAUD

Née le 10 décembre 1994 à Fontenay-aux-Roses

**Statines : état des lieux de la consommation en
France et prise en charge à l'officine**

Thèse dirigée par Christelle POUGET

Examineurs :

M^{me} le Dr Anne-Catherine JAMBUT, Maître de Conférences

M^{me} le Dr Christelle POUGET, Maître de Conférences

M. le Dr Jean-Christophe COUTURIER, Pharmacien d'officine

Présidente

Directrice

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 26 mars 2021

Par Sarah NADAUD

Née le 10 décembre 1994 à Fontenay-aux-Roses

**Statines : état des lieux de la consommation en
France et prise en charge à l'officine**

Thèse dirigée par Christelle POUGET

Examineurs :

M^{me} le Dr Anne-Catherine JAMBUT, Maître de Conférences

M^{me} le Dr Christelle POUGET, Maître de Conférences

M. le Dr Jean-Christophe COUTURIER, Pharmacien d'officine

Présidente

Directrice

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
COOK-MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

A la présidente de mon jury de thèse

Madame Anne-Catherine JAMBUT :

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et pour le temps que vous avez accordé à mon travail. Merci également pour la qualité de vos enseignements et le soutien que vous avez toujours eu à mon égard et à l'égard de vos étudiants. Veuillez trouver ici, l'expression de ma reconnaissance et le témoignage de mon profond respect.

A ma directrice de thèse

Madame Christelle POUGET :

Je vous remercie d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce projet. Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de la rédaction, malgré la distance liée à la situation sanitaire actuelle. Merci également pour la qualité de vos enseignements tout au long de mes études qui m'ont permis d'acquérir de nombreuses compétences. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude et le témoignage de mon profond respect.

Au membre du jury

Monsieur le Docteur Jean-Christophe Couturier,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury. Je vous remercie également de m'avoir accueillie chaleureusement dans votre pharmacie et pour l'apprentissage à vos côtés pendant plusieurs mois. Merci une nouvelle fois pour la confiance que vous m'avez accordée et j'espère que cette thèse sera à la hauteur de vos attentes. Je tiens également à remercier Madame Isabelle Couturier ainsi que toute l'équipe de la pharmacie.

*Je tiens à remercier **Madame Carine Parel** ainsi que toute l'équipe de la Pharmacie Puy Las Rodas : **Daphnée, Aurélie** et **Marie-Pauline**. Je vous remercie de m'avoir accueillie chaleureusement, pour la patience que vous avez eu à mon égard et pour le temps que vous m'avez consacré.*

A ma famille :

A mes parents : Tout ce que j'ai accompli c'est grâce à vous : ma réussite c'est aussi la vôtre.

***Maman**, tu n'as jamais cessé de veiller sur moi, de me soutenir et enfin tu n'as jamais douté de moi. Tu as toujours répondu à tous mes coups de téléphone de « détresse » en trouvant des mots rassurants et motivants. Merci pour ton amour, ton amour inconditionnel, résistant à toute épreuve. C'est lui qui m'a donné la force, tous les jours, de devenir ce que je suis aujourd'hui. **Papa**, qui nous as inculqué de très belles valeurs que j'ai à cœur d'appliquer dans ma vie personnelle et professionnel. Merci pour avoir toujours veillé sur moi et de t'être assuré que je ne manque de rien : de l'ampoule qui grille aux conseils professionnels. Je connais ton exigence et j'espère te rendre fière aujourd'hui. C'est un peu, une belle boucle qui se termine, dans la région de ton cœur et de ton enfance.*

*A mes frères : **Guillem**, mon petit frère ou plutôt, je devrais dire mon « grand » frère protecteur. Tout n'a pas toujours été facile mais tu as toujours été là pour moi. Ta maturité et ta « force tranquille » m'étonneront toujours. **Ilan**, le petit dernier de la famille, mon « Kikounet » (oups désolée, je n'ai pas pu résister). Tu as su apporter la légèreté dont j'avais besoin durant mes années d'études, à la fois taquin, drôle, discret, et tellement intelligent. Je suis très fière de ce que vous devenez, et j'espère vous rendre fière également.*

*A mon **papi Henri**, ma **mamie Momo**, ma **Tatie**. Vous êtes partis trop tôt et pourtant vous avez toujours été très présents, dans mon esprit et dans mon cœur. A mon **papi Roro**, pour m'avoir toujours accueillie avec beaucoup d'amour et de bienveillance les week-ends. Je suis fière d'avoir un papi qui m'a appris à affronter mes peurs sans jamais me plaindre (surtout lorsque la peur concerne les souris du grenier). A ma **mamie Annie**, ton sourire rempli de soleil m'accompagne au quotidien, il m'a accompagné tout au long de mes études. Merci pour tout et merci pour ton merveilleux conseil qui m'accompagne tous les jours : « il faut se la jouer cool, cool, cool comme Kendji ».*

*A mon **Tonton Philippe**, merci pour toutes les fois où tu m'as secouru dès que j'avais un problème, qu'importe le problème (sacrée machine à laver). J'ai toujours su que je pouvais compter sur toi et je pense que je ne t'ai jamais suffisamment remercié. Merci aussi à toute ta jolie famille, Sylvie et ma petite cousine ma Juju.*

A mes amis :

A Eugénie, mon amie, ma sœur de cœur: sans toi, rien n'est possible. On s'est construite toutes les deux, depuis notre rencontre en première année, tu n'as cessé d'être mon pilier dans la vie (je me souviendrai toujours de ta présence avant chaque partiel, toujours accompagnée d'une petite gourmandise). Je te remercie pour toutes ces soirées passées à se marrer, à manger de délicieux repas (élaborés par tes soins), à danser, à boire mais aussi à apprendre, à douter, à pleurer et surtout à me soutenir. C'est impossible de te remercier en quelques mots, mais vraiment MERCI. (Merci également à Jean-Baptiste, avec qui j'ai hâte de partager sur ce sujet ;))

A ma petite **Vivi**, merci pour m'avoir supporté durant quatre merveilleuses années de colocation où le rire était présent au quotidien (dédicace à nos sachets de thé personnalisés). Tu m'as toujours soutenu et surtout tu ne doutes jamais de moi et de mes compétences. Ta folie est une bouffée d'air frais et ta gentillesse une denrée rare. Merci d'être une amie aussi fidèle toujours prête à me secourir ou pire m'entraîner dans tes pires ou tes plus belles folies.

A ma **Gathoune**, présente depuis mes premiers jours dans cette ville. Tellement généreuse quand tu venais chez moi avec les mains remplies de cadeaux. Tu as toujours la petite attention parfaite, qui fait plaisir, qui fait rire ou qui remonte le moral. Tous ces moments passés avec toi font partis de mes plus beaux souvenirs (RIP au Nitro). Merci de m'avoir permis de vivre tout ça avec toi et pour avoir toujours été là.

A ma **Caro**, mon véritable soleil. Merci de me soutenir peu importe les épreuves, de me faire rire et de m'accompagner tout au long de ma vie : depuis mes premiers pas à aujourd'hui. Et merci à Rémi pour prendre aussi bien soin de toi.

Merci à mon **Christophe** et mon **Johnny**, avec qui j'ai commencé l'aventure en première année et qui n'ont cessé de me suivre et me soutenir tout au long de mes études (vous êtes la famille). Christophe, je n'oublierai jamais tous ces moments où tu m'as secouru (souvenir de la CERP ahah). Johnny, pour avoir partagé ma passion du Sud : même si faut l'avouer, tu es un « gabach ».

A mes amis, **Guillaume** et **Fanny** qui ont embellit mes longues journées de cours et par la suite pour avoir embelli ma vie tout court. Merci à vous deux, pour toutes ces soirées à se goinfrer et à boire de bonnes bières dans nos bars préférés, merci pour m'avoir permis de vivre des moments magiques (je n'écouterai plus jamais Lomepal sans penser à vous). Merci Fanny, pour ta bienveillance envers moi et surtout ta patience, tu es une personne magnifique.

A mes amis d'enfance, **Estelle** (et son fiancé **Lucas**), **Carla**, **Rémi** et **Julien** toujours là depuis toutes ces années, peu importe la distance. Nous avons grandi ensemble et je suis si fière de vous aujourd'hui. J'espère pouvoir vous rendre fière à mon tour.

A mes amis de la faculté. Merci à **Samy, François, Lucie, Eva, Antoine B, Thomas, Adrien, Antoine C., Teddy, Floriane**, et **Lucile** pour tous ces moments de rigolades, ces soirées et ces vacances à vos côtés.

Merci à **Manon, Inès, Charline** pour tous ces beaux moments vécus à vos côtés et merci également à tous **mes copains de promotions**.

A **Justine**, pour être une pharmacienne exemplaire, un magnifique modèle et aujourd'hui une amie.

Merci à toute la **famille Andres**, les grands copains des Nadaud.

Merci à la **famille Nominé** et **Espinassouze** pour m'avoir toujours accueillie avec beaucoup d'amour.

Merci à **Virginie, Bruno** et **Carla**, pour m'avoir accueillie chaleureusement au sein de votre jolie famille.

Enfin, merci à mon **Ugo**, surement le remerciement le plus difficile à écrire. Merci pour ta patience (je l'ai mise à rude épreuve je sais bien), celle qui t'aide à supporter toutes mes humeurs, mes caprices, mon stress et mes doutes. La rédaction de cette thèse n'a pas été facile mais ton aide a été si précieuse et je sais que tu as hâte qu'elle se termine. J'aimerais également te remercier pour ta rigueur organisationnelle dont tu m'as gentiment forcé à avoir, mais j'hésite encore ahah. Pas facile et surement utopiste de te remercier en quelques lignes mais merci, merci de prendre aussi bien soin de moi et merci pour tout ton amour.

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

Introduction	20
I. État de l'art.....	21
I.1. Le cholestérol.....	21
I.1.1. La synthèse du cholestérol.....	21
I.1.1.1. Synthèse du mévalonate.....	22
I.1.1.2. Formation d'unités isopréniques	22
I.1.1.3. Formation du squalène	22
I.1.1.4. Formation du cholestérol.....	23
I.1.2. Acteurs du transport	23
I.1.3. Rôle des protéines de transport	24
I.1.4. Formation des plaques d'athéromes	25
I.2. Les dyslipidémies	26
I.2.1. Dyslipidémies primaires.....	26
I.2.2. Dyslipidémies secondaires	28
I.3. Les maladies cardiovasculaires	28
I.3.1. Les complications coronaires	28
I.3.2. Les autres complications	29
I.3.3. Facteurs de risques	29
I.3.3.1. L'hypertension artérielle	29
I.3.3.2. Le diabète	29
I.3.3.3. Le tabac	29
I.3.3.4. L'obésité.....	30
I.3.3.5. La sédentarité	30
I.3.3.6. L'alimentation	30
I.3.3.7. L'alcool	30
I.3.3.8. Conclusion	30
I.4. Statines, caractéristiques de cette classe médicamenteuse.....	31
I.4.1. L'histoire des statines	31
I.4.2. Les différentes statines.....	32
I.4.3. Mécanisme d'action	34
I.4.4. Indications	35
I.4.5. Effets indésirables	36
I.4.5.1. Le risque musculaire	36
I.4.5.2. Le risque hépatique.....	37
I.4.5.3. Le risque de diabète.....	37
I.4.6. Contre-indications.....	38
I.4.7. Interactions médicamenteuses.....	38
II. État des lieux de la consommation des statines en France en comparaison avec d'autres pays :.....	41
II.1. La consommation de statines en France :	41
II.1.1. L'évolution à travers le temps.....	41
II.1.1.1. Des polémiques	41
II.1.1.2. L'apparition des génériques	42
II.1.1.3. Le suivi des recommandations.....	42
II.1.1.4. La réalité économique.....	44

II.1.1.5. Le bilan de la consommation	46
II.1.2. Les profils de patients.....	47
II.1.2.1. Différents profils selon leur sexe et leur âge.....	47
II.1.2.2. Différents profils pathologiques.....	49
II.2. Comparaison de la consommation des statines dans le monde.....	50
II.2.1. La place des statines dans le monde	50
II.2.2. La consommation européenne	50
II.2.3. La consommation aux États-Unis :.....	54
II.3. Les différentes recommandations :.....	55
II.4. Conclusion.....	56
III. Causes et conséquences de la forte consommation des statines.....	58
III.1. Causes	58
III.1.1. Patient	58
III.1.1.1. Evolution de la population française	58
III.1.1.1.1. Une tendance à la hausse et au vieillissement	58
III.1.1.1.2. Les inégalités sociales et sanitaires	59
III.1.1.1.3. Le surpoids et l'obésité.....	62
III.1.1.1.4. L'évolution des maladies cardiovasculaires	62
III.1.1.2. Comportement des patients	62
III.1.1.2.1. Comportement alimentaire des français.....	62
III.1.1.2.2. Les addictions des français	63
III.1.1.2.3. La santé mentale des français.....	63
III.1.1.2.4. Une forte consommation de médicaments.....	64
III.1.1.2.5. Le rôle du système de soins.....	65
III.1.1.2.6. Un manque d'observance.....	65
III.1.2. Prescripteurs	66
III.1.3. L'influence industrielle	67
III.2. Conséquences	68
III.2.1. Conséquences individuelles	68
III.2.1.1. Mésusage.....	68
III.2.1.2. Personnes de plus de 80 ans : utilisation excessive.....	69
III.2.2. Conséquences en santé publique	70
III.2.2.1. Coût individuel.....	70
III.2.2.2. Coût à l'échelle française et mondiale	71
III.2.3. Conclusion.....	72
IV. Comment le pharmacien d'officine peut encadrer et conseiller au mieux l'utilisation des statines :.....	73
IV.1. Encadrer les premières prescriptions	73
IV.1.1. Encadrer la délivrance	73
IV.1.1.1. Objectifs thérapeutiques.....	73
IV.1.1.2. Analyse pharmaceutique	73
IV.1.1.3. L'automédication.....	74
IV.1.2. Conseils hygiéno-diététiques	74
IV.1.2.1. Les actions du pharmacien.....	74
IV.1.2.2. Conseils nutritionnels.....	75
IV.1.2.3. Les régimes alimentaires.....	78
IV.1.2.4. Conseils relatifs à l'hygiène de vie.....	78

IV.2. Un suivi rigoureux	78
IV.2.1. La surveillance de la dyslipidémie.....	79
IV.2.2. La surveillance des règles hygiéno-diététiques	79
IV.2.3. Une surveillance individuelle	79
IV.3. Médecines alternatives et complémentaires.....	80
IV.3.1. Aromathérapie.....	80
IV.3.2. Phytothérapie	80
IV.3.3. Compléments alimentaires.....	81
IV.4. Exemples de cas de comptoir.....	82
IV.4.1. Monsieur X (Annexe 3)	82
IV.4.2. Monsieur B (Annexe 4)	84
IV.4.3. Madame S.K.	86
IV.4.3.1. Description du cas	86
IV.4.3.2. Étude du cas.....	86
Références bibliographiques	88
Annexes	100
Serment De Galien	109

Table des abbreviations

ACC : American College of Cardiology

AFSSAPS : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AHA : American Heart Association

ALAT: Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANM : Académie Nationale de Médecine

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Anti-H2 : Anti-histaminique H2

AOMI : Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs

APO : Apolipoprotéine

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPK : Créatine-PhosphoKinase

CSP : Code de la Santé Publique

CYP: Cytochrome

EAS : European Atherosclerosis Society

ESC : European Society of Cardiology

EVSI : Espérance de Vie Sans Incapacité

FDA: Food and Drug Administration

FNORS : Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de Santé

FPP : Farnésyl-pyrophosphate

GPP : Géranyl-pyrophosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL-C : High Density Lipoprotein-Cholestérol

HMG-Coa réductase : HydroxyMéthylGlutaryl-CoA réductase

IDL : Lipoprotéine de Densité Intermédiaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMS-Health : Intercontinental Marketing Services Health

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

LDL-C : Low Density Lipoprotein- Cholestérol
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LFSS : Loi de Financement de Sécurité Sociale
MASCV : Maladies Athérosclérotiques Cardiovasculaires.
NPC1L1 : Niemann–Pick C1-like 1
NVDPA : National Vascular Disease Prevention Alliance
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PIB : Produit Intérieur Brut
P-gp : glycoprotéine-P
TOP : Toward Optimized Practice
UGT : UDP-GlucuronosylTransferase
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLDL : Very Low-Density Lipoprotein

Table des tableaux

Tableau 1 : Dyslipidémies selon la classification de Frédrickson	27
Tableau 2 : Les différentes statines commercialisées en France et leur dosage	32
Tableau 3 : Modalités de la prise en charge de l'hypercholestérolémie	42
Tableau 4 : Recommandations de prise en charge de l'hypercholestérolémie en fonction de la statine, la posologie et l'objectif lipidique	43
Tableau 5 : Dépenses de statines remboursées par l'assurance maladie et délivrées par le réseau officinal de ville en 2019. Données issues de l'assurance maladie	44
Tableau 6 : Dépenses de statines (utilisées seules) remboursées par l'assurance maladie et délivrées par le réseau officinal de ville en juillet 2020. Données issues de l'assurance maladie	45
Tableau 7 : Evolution du marché des hypolipémiants dans le monde. Tableau extrait du rapport de l'Assurance Maladie de 2011	50
Tableau 8 : Nombre d'unités standards de statines, par habitant, vendues aux officines en 2004 et en 2006. Données extraites d'IMMS-Health	51
Tableau 9 : Comparaison des recommandations européennes de l'EAS/ESC et des recommandations américaines de l'AHA/ACC. Tableau extrait de la revue médical Suisse	56
Tableau 10 : Dépenses totales de produits pharmaceutiques en % du PIB en 2003. Source éco-santé OCDE 2005	64
Tableau 11 : Adhésion au traitement par statines en prévention primaire et secondaire	66
Tableau 12 : Coût du traitement mensuel par statine, hors associations fixes. Données issues de l'assurance maladie en 2017	71
Tableau 13 : Données statistiques des remboursements de statines en 2019. Données extraites de l'open data de l'Assurance Maladie	71
Tableau 14 : Les repères de consommation.	77

Table des illustrations

Figure 1 : Le cholestérol	21
Figure 2 : Formation de mévalonate	22
Figure 3 : Formation d'isopentényl pyrophosphate (IPP)	22
Figure 4 : Formation du squalène	22
Figure 5 : Formation du cholestérol	23
.....	25
Figure 6 : Transport et métabolisme des lipides	25
Figure 7 : Les étapes de développement de l'athérosclérose.	26
Figure 8 : Tableau de risque relatif SCORE, d'après le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS)	31
Figure 9 : Structure chimique des différentes statines	33
Figure 10 : Structure chimique de la monacoline K ou lovastatine.	33
Figure 11 : Similitude entre l'HMG-CoA et la pravastatine	34
Figure 12 : Influence des statines sur la synthèse de cholestérol	35
Figure 13 : Métabolisme des médicaments, extrait de « pharmaco-médicale ».....	39

Table des graphiques

Graphique 1 : Nombre de consommateurs de statines chaque année, en France, de 2014 à 2019. Données issues du site de l'assurance maladie	44
Graphique 2 : Évolution de la dépense de l'Assurance Maladie pour chaque sous classe de statine (2010-2019).	46
Graphique 3 : Pourcentage de consommateurs de statines en fonction du sexe depuis 2014. Données issues de l'open data de l'Assurance Maladie	47
Graphique 4 : Nombre de statines délivrées en France selon le sexe du patient, de 2014 à 2019. Données issues de l'open data de l'Assurance Maladie	48
Graphique 5 : Nombre de statines délivrées en France selon l'âge du patient, en 2017 et en 2019. Données issues de l'open data de l'Assurance Maladie	49
Graphique 6 : Comparaison de l'évolution de la consommation des hypocholestérolémiants entre 2000 et 2004. Extrait de l'étude « comparaisons européennes sur la consommation de médicaments »	51
Graphique 7 : Taux de croissance annuel moyen du nombre d'unités standards de statines consommés par habitant, 2006-2009.	52
Graphique 8 : Part des prescriptions en unités standards dans le répertoire générique des statines, 2006-2009.	53
Graphique 9 : Évolution de la consommation de médicaments en unité standard par habitant (marché ville – 2004-2019). Données issues de l'IQVIA et graphique issu du Leem.	54
Graphique 10 : Evolution de l'âge moyen et médian de la population française de 1991 à aujourd'hui. Données issues de L'INSEE.	58
Graphique 11 : Espérance de vie et espérance de vie sans incapacité (EVSI) de 1950 à 2017 par sexe. Données issues de L'INSEE.	59
Graphique 12 : Taux standardisé de maladies cardiovasculaires en France Métropolitaine en 2018. Données issues de l'Inserm.....	60
Graphique 13: Taux standardisé de mortalité de maladies cardiovasculaires, 2006-2013 par cantons en Ile-de-France. Schéma extrait du rapport de 2017 de la Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS)	61
Graphique 14 : Caractéristiques des mésusages des statines.	68

Introduction

En France, durant des décennies nous avons observé une augmentation constante des ventes de médicaments : les autorités sanitaires ont alors jugé nécessaire d'instaurer des mesures comme par exemple, encadrer certaines prescriptions. En 2012, la France a enregistré la première décroissance des ventes de médicaments : depuis la consommation s'est stabilisée et reste néanmoins à un niveau très élevé [1]. Cette forte consommation est donc une problématique majeure, pour laquelle nous avons été largement sensibilisé durant nos études. Au cours de mes stages hospitaliers, j'ai pu observer le mésusage médicamenteux des patients ainsi que ses conséquences directes. Ce constat s'est confirmé lors de mes stages et expériences en officine, où j'ai pu remarquer la prescription abondante de certaines classes de médicaments sur les ordonnances des patients. Je me suis alors interrogée : leur prescription est-elle toujours justifiée et quel est l'impact réel sur les patients ?

Pour traiter cette question, je me suis intéressée plus particulièrement à une classe thérapeutique : les statines. Pourquoi les statines ? Nous faisons depuis des années, le constat en France, du vieillissement de la population et donc par conséquent de l'accroissement du nombre de patients atteints de troubles cardiovasculaires. Les statines sont des médicaments réputés pour leurs propriétés hypolipémiantes et indiquées pour prévenir la survenue ou la récurrence de ces troubles. Depuis les années 1950, leurs bénéfices ont été largement démontrés par de nombreuses études et cette classe médicamenteuse est très appréciée du corps médical. Malgré cela, quelques polémiques ont tenté de mettre en doute leurs bénéfices, mais qu'en est-il vraiment ? Le TAHOR® a été la molécule la plus vendue au monde, 41 millions de boîtes de statines ont été remboursées en 2019 et de nombreux laboratoires pharmaceutiques les commercialisent [2][3]. Je me suis posée la question suivante : Comment cette classe thérapeutique a-t-elle pu connaître une telle croissance et les prescriptions sont-elles toujours justifiées ?

Pour répondre à ces questions, nous allons rappeler, dans un premier temps, les spécificités de cette classe thérapeutique. Dans un deuxième temps, nous analyserons la consommation des statines en la comparant avec celles de nos voisins européens. Puis, nous évoquerons les raisons de cette forte consommation ainsi que les conséquences sur la santé des patients. Dans la dernière partie, nous évoquerons le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients traités par statines.

I. État de l'art

I.1. Le cholestérol

Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols, il est indispensable au bon fonctionnement du corps humain. Il participe au maintien des structures membranaires cellulaires en diminuant la fluidité et la perméabilité passive. Il est aussi le précurseur de différents composés biologiques :

- les hormones stéroïdiennes comme le cortisol, l'aldostérone, la testostérone ou l'oestradiol,
- les acides biliaires,
- le cholécalciférol,
- les esters de cholestérol.

Le cholestérol est majoritairement synthétisé par notre corps (voie endogène) mais il est également, en quantité moindre, apporté par l'alimentation (voie exogène). Même si toutes les cellules de notre corps peuvent le synthétiser, la voie endogène se produit essentiellement au niveau du foie ou de l'intestin. Plus particulièrement, c'est dans le cytosol de la cellule que débute la synthèse du cholestérol, à partir d'une acétyl coenzyme A (acétyl-CoA).

Le cholestérol est une molécule amphiphile comportant vingt-sept atomes de carbone. Elle a donc au niveau de la tête de la molécule une partie hydrophile (fonction OH) et à l'opposé une partie hydrophobe : la chaîne carbonée.

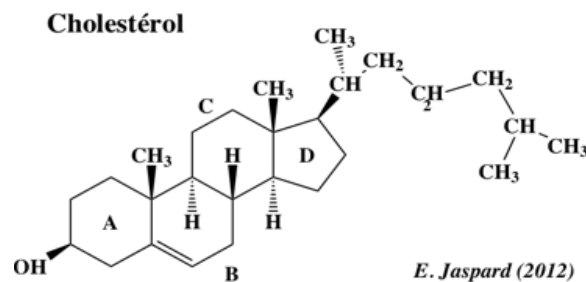


Figure 1 : Le cholestérol [4]

I.1.1. La synthèse du cholestérol

La synthèse du cholestérol se déroule en 4 étapes : la synthèse du mévalonate, la formation d'unités isopréniques, la formation du squalène et enfin l'obtention du cholestérol.

I.1.1.1. Synthèse du mévalonate

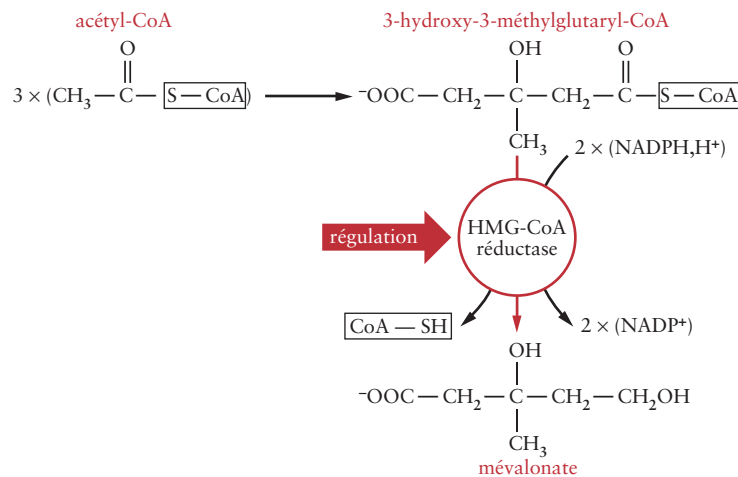


Figure 2 : Formation de mévalonate [5]

Cette première étape se fait en deux temps. Tout d'abord, trois acétyl-CoA se condensent et forment l'HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA). Dans un deuxième temps, l'HMG-CoA est réduit en mévalonate sous l'action de l'HMG-CoA réductase qui est une enzyme clé de la synthèse du cholestérol.

I.1.1.2. Formation d'unités isopréniques

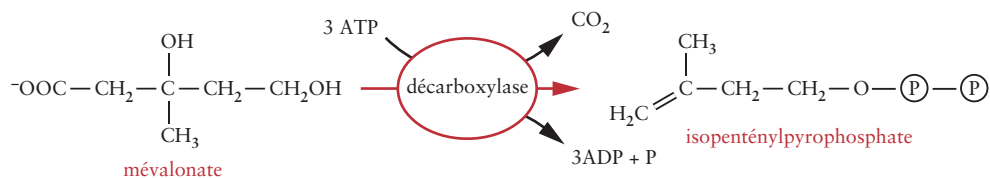


Figure 3 : Formation d'isopentényl pyrophosphate (IPP) [5]

Le mévalonate, en présence de trois ATP, subit trois cycles de phosphorylations avant d'être activé : formation du mévalonate-5-phosphate, puis du mévalonate-5-diphosphate et enfin du mévalonate 3-phospho-5-diphosphate. Après ces phosphorylations, la réaction de décarboxylation permet d'obtenir de l'isopentényl pyrophosphate (IPP).

I.1.1.3. Formation du squalène

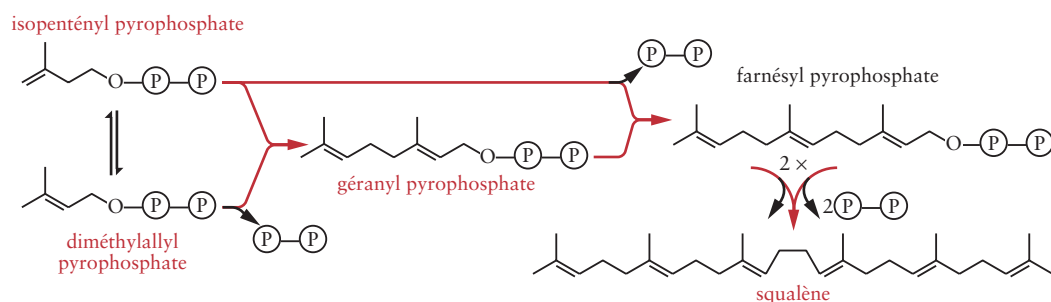


Figure 4 : Formation du squalène [5]

Trois étapes sont nécessaires à la formation du squalène :

- Condensation de l'IPP avec le diméthylallyl pyrophosphate, son isomère, afin de former le **géranyl-pyrophosphate (GPP)**.
- Condensation du GPP avec un second IPP pour synthétiser le **farnésyl-pyrophosphate (FPP)**.
- Condensation de deux molécules de FPP en **squalène** grâce à l'action de la squalène synthétase.

I.1.1.4. Formation du cholestérol

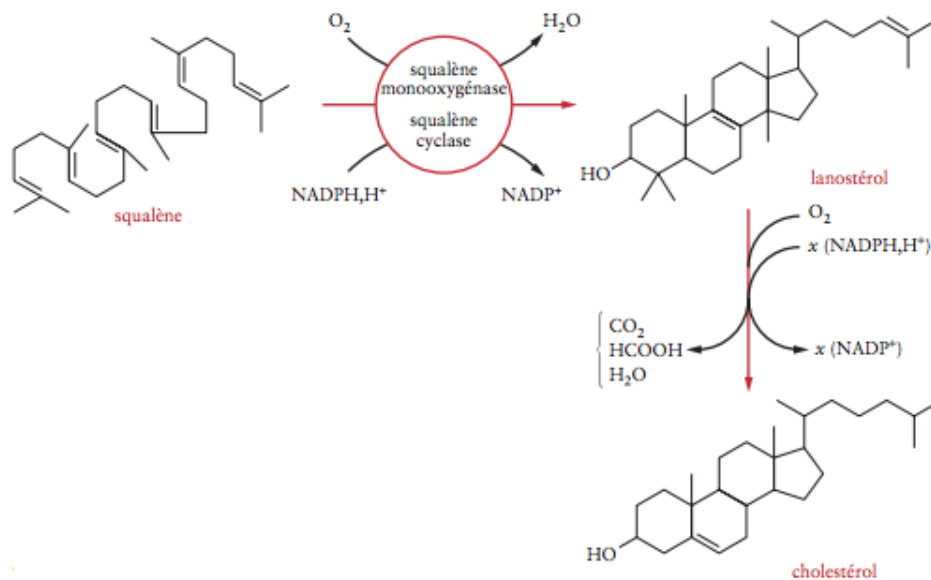


Figure 5 : Formation du cholestérol [5]

Dans un premier temps, la squalène monoxygénase permet l'oxygénation du squalène, en présence d'O₂. Puis, l'action de la squalène cyclase conduit au lanostérol : premier composé à structure stéroïdienne.

A partir de celui-ci, une chaîne réactionnelle (décarboxylation, isomérisation) mène au desmostérol. Le desmostérol est ensuite réduit pour former le cholestérol.

I.1.2. Acteurs du transport

Les lipides sont insolubles dans l'eau et ont besoin d'être associés à des protéines pour circuler. Le cholestérol peut s'associer à différentes lipoprotéines :

- les chylomicrons : lipoprotéines de très grande taille transportant les triglycérides.
- les Very Low-Density Lipoprotein (VLDL) : lipoprotéines de grande taille transportant les triglycérides.
- les Intermediate Density Lipoprotein (IDL).

- les Low Density Lipoprotein (LDL), lipoprotéines de petite taille transportant le cholestérol vers les tissus périphériques.
- les High Density Lipoprotein (HDL), petites lipoprotéines riches en cholestérol qui assurent son transport vers le foie.

Chaque lipoprotéine est associée à des apolipoprotéines (protéines plasmatiques). Elles possèdent des fonctions essentielles de structures et de régulation métabolique. La composition en apolipoprotéines est propre à chaque lipoprotéine et participe à son identité. [6]

Lipoprotéines	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Apoprotéines	B48, E, C, A	B100, E, C	B100, E	B100, E	A, E

I.1.3. Rôle des protéines de transport

Le rôle des lipoprotéines est de transporter et de distribuer le cholestérol dans l'organisme. Elles peuvent suivre trois voies différentes : il s'agit de la voie d'apport exogène, la voie d'apport endogène et la voie de retour. (figure 6)[6][7]

Tout d'abord, la **voie d'apport exogène** est assurée par les chylomicrons qui permettent le transport des lipides alimentaires au niveau du foie : il s'agit de la voie entéro-hépatique.

Au contraire, la **voie d'apport endogène** se concentre sur les lipides hépatiques. Ils sont transportés hors du foie par l'intermédiaire des VLDL, IDL et LDL. Dans un premier temps, sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), les VLDL donnent des formes intermédiaires : les IDL. Puis, la lipase hépatique (LH) permet la formation de LDL. Pendant cette cascade, les lipoprotéines s'appauvrissent en triglycérides et s'enrichissent en esters de cholestérol devenant de plus en plus petites. Le LDL se dirige vers le foie ou vers les tissus périphériques. Au niveau du foie, il est éliminé et au niveau des tissus périphériques, il est hydrolysé afin d'obtenir du cholestérol libre qui intègre la membrane cellulaire. L'excès est stocké ou excrété sous forme de HDL.

La dernière voie est la **voie retour** ou « transport reverse », elle est assurée par les HDL [8]. Elle participe à l'élimination du cholestérol en ramenant l'excès au niveau du foie, sous forme de sels biliaires.

Au total, pour qualifier le cholestérol, nous parlons de « bon » cholestérol pour le HDL et de « mauvais » pour le LDL.

Lorsque le cholestérol est dans le foie il peut se dégrader en acides biliaires, sous forme de sels biliaires. Ces sels permettent une meilleure digestion des graisses au niveau de l'intestin.

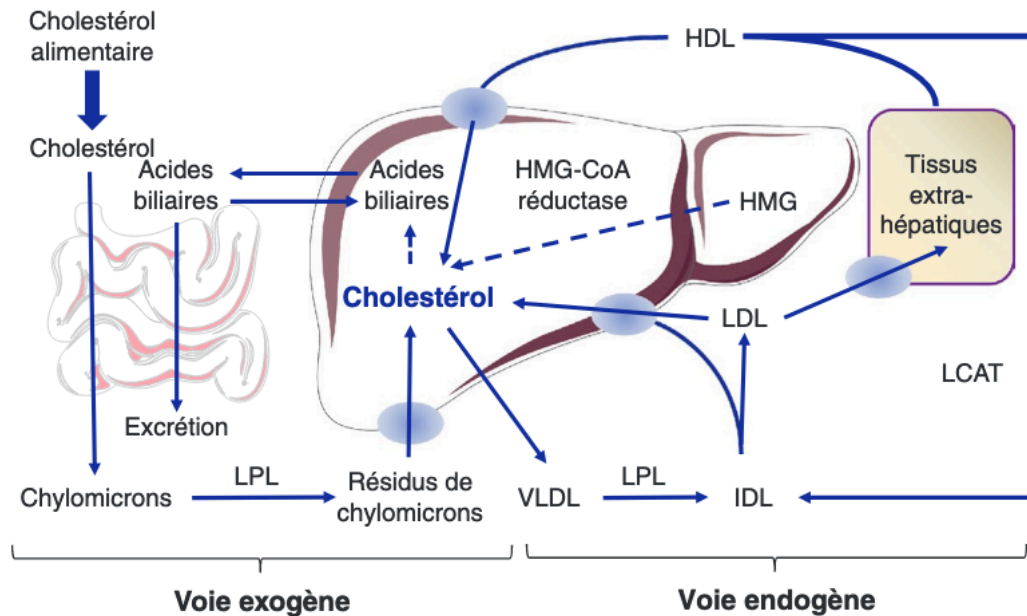


Figure 6 : Transport et métabolisme des lipides [9]

I.1.4. Formation des plaques d'athéromes

La structure du tissu artériel est composée de trois tuniques : l'adventice, la media et l'intima (de la plus externe à la plus interne). C'est au niveau de l'intima que débute la formation de plaques d'athéromes : l'athérosclérose. Selon l'OMS (1958) : « l'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima et de la média des artères de gros et moyen calibre. Elle constitue une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires ».

L'athérosclérose implique la succession de trois grandes étapes (figure 7) :

- la strie lipidique (1)
- la lésion fibro-lipidique ou plaque athéromateuse simple (2)
- la lésion ou plaque compliquée (3)

L'athérosclérose débute par le dépôt de lipides à la surface de l'intima. Ils s'accumulent et forment des stries lipidiques (1). Au sein de la tunique, les stries se rassemblent et libèrent le cholestérol : formation d'un cœur lipidique. Par la suite, le phénomène inflammatoire déclenche la migration des cellules de la média. Ces cellules entourent le cœur lipidique et constituent la chape fibreuse (lésion fibro-lipidique) (2). Si celle-ci se rompt, elle forme un caillot ou thrombus, qui peut bloquer la circulation sanguine (plaque compliquée) (3) [10][11].

L'athérosclérose est la maladie cardiovasculaire la plus fréquente ; sa complexité résulte de l'interaction entre des facteurs prédisposants génétiques et des facteurs de risques environnementaux.

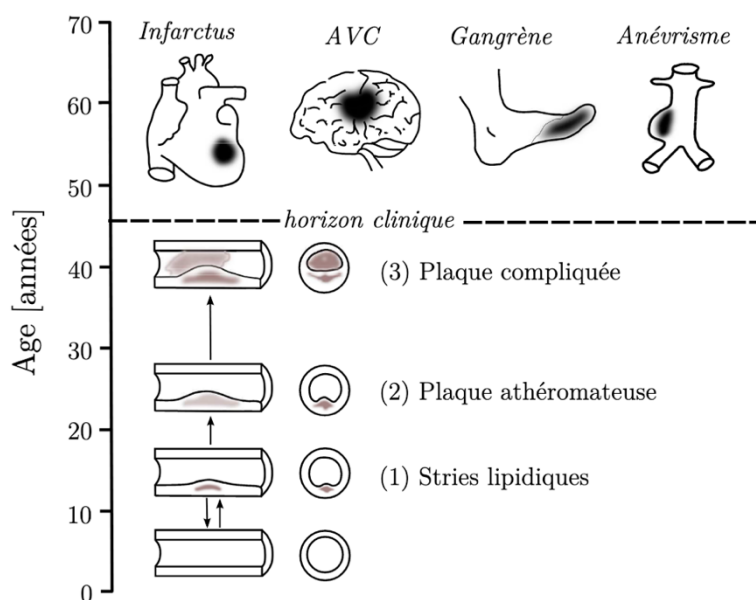


Figure 7 : Les étapes de développement de l'athérosclérose. [10]

I.2. Les dyslipidémies

La dyslipidémie est une anomalie quantitative ou qualitative du taux de lipides plasmatiques qui comprennent le cholestérol total ou sérique, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides [12].

C'est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires. De nombreuses études démontrent l'association entre un taux élevé de cholestérol et la mortalité cardiovasculaire. Les résultats d'une de ces études, concluent sur une augmentation de 9% des décès cardiovasculaires pour chaque augmentation de 10 mg/dL de cholestérol sérique [13]. En effet, les patients atteints de dyslipidémies ont plus de prédisposition à développer une athérosclérose.

Concernant les signes cliniques, ils diffèrent selon le trouble. L'hypertriglycéridémie se manifeste par des douleurs abdominales, une hépatosplénomégalie et des xanthomes avec pour principal risque, la pancréatite. Les xanthomes sont également les signes cliniques d'une hypercholestérolémie et d'une hyperlipidémie mixte, avec un risque d'athérome.

Les dyslipidémies peuvent être réparties selon différentes classifications. Celle de Frédrickson qui distingue les dyslipidémies primaires des dyslipidémies secondaires est retenue dans ce travail.

I.2.1. Dyslipidémies primaires

Dans les dyslipidémies primaires, la perturbation du bilan lipidique est indépendante de tout facteur extérieur. Il existe 6 types de dyslipidémies primaires. (tableau 1)

Tableau 1 : Dyslipidémies selon la classification de Frédrickson [7]

Classification de Frédrickson	Lipoprotéines augmentées	Cholestérol plasmatique	Triglycéride plasmatique
I (<1%)	Chylomicrons	Légèrement élevé	++
Ila (10%)	LDL	++	=
Ilb (40%)	LDL + VLDL	+	+
III (<1%)	IDL	+	++
IV (45%)	VLDL	=	++
V (5%)	Chylomicrons + VLDL	+/-	++

- **L'hyperlipidémie de type I :**

Cette dyslipidémie est une hypertriglycéridémie majeure qui apparaît précocement dans l'enfance. Cette affection résulte d'un défaut de synthèse de la lipoprotéine lipase induisant une accumulation de chylomicrons. Au niveau biologique, un taux de triglycérides très élevé est principalement retrouvé. Dans les cas les plus graves, les triglycérides peuvent atteindre des taux avoisinants les 30 g/L, contre un peu moins de 1,5 g/L pour un taux normal.

- **L'hyperlipidémie de type IIa :**

Cette dyslipidémie est une hypercholestérolémie pure. Elle est due à une élévation isolée de LDL-Cholestérol résultant d'une anomalie de son catabolisme. Elle se présente sous deux formes :

- **la forme monogénique**, ou hypercholestérolémie familiale autosomique dominante, provient d'un défaut des récepteurs au LDL-Cholestérol.
- **la forme polygénique** est la plus fréquente. Elle résulte de l'association d'anomalies génétiques et de facteurs environnementaux.

- **L'hyperlipidémie de type IIb :**

Cette hyperlipidémie mixte est une dyslipidémie fréquente avec une élévation des triglycérides et du cholestérol.

- **L'hyperlipidémie de type III :**

Un individu sur 10000 est concerné par cette hyperlipidémie mixte, plutôt rare. Dans cette affection, le gène de l'apolipoprotéine E est muté. La mutation entraîne une augmentation du taux d'IDL, moins bien reconnues par les récepteurs aux LDL.

- **L'hyperlipidémie de type IV :**

La dyslipidémie IV est une hypertriglycéridémie majeure, très souvent asymptomatique. L'altération de la LPL augmente la lipogenèse hépatique. Elle se caractérise par une majoration des VLDL et donc un taux élevé de triglycérides. Elle s'observe principalement chez un profil de patient particulier : les patients obèses, diabétiques et consommant beaucoup d'alcool.

- **L'hyperlipidémie de type V :**

Cette hyperlipidémie est une hypertriglycéridémie majeure avec une majoration des VLDL et de la concentration des chylomicrons. Elle présente de nombreuses similitudes cliniques et biologiques avec l'hyperlipidémie de type I et IV mais sa fréquence est beaucoup plus rare. [14]

I.2.2. Dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires sont les plus fréquentes. Elles sont la conséquence de certaines maladies ou d'effets iatrogènes de certains médicaments. Dans certains cas, le traitement de l'élément responsable du trouble lipidique peut suffire à le faire régresser.

Les pathologies concernées sont le diabète, l'hypothyroïdie, le syndrome de Cushing, le syndrome néphrotique, l'insuffisance rénale chronique, les cholestases, les infections à VIH ou l'alcoolisme.

Les causes iatrogéniques sont liées par exemple, à la prise de bêtabloquants non cardio-sélectifs, de diurétiques thiazidiques, de corticoïdes, de la ciclosporine, d'oestrogènes *per os*, de rétinoïdes, d'interféron alpha et de traitements antirétroviraux.

I.3. Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires regroupent les maladies cardiaques et les maladies vasculaires. Les plus fréquemment diagnostiquées sont celles liées à l'athérosclérose, en particulier les maladies coronaires, les accidents vasculaires cérébraux et l'artérite.

I.3.1. Les complications coronaires

Dans les **maladies coronaires**, nous retrouvons l'angor, pouvant se compliquer en infarctus du myocarde. Cette souffrance se traduit par une obstruction plus ou moins complète d'une artère coronaire, artère qui alimente le cœur. Une obstruction incomplète entraîne une hypoxie cellulaire, c'est la crise d'angor. Une obstruction complète conduit à une anoxie cellulaire et donc à la mort des cellules cardiaques (nécrose myocardique), c'est l'infarctus du myocarde. [15]

I.3.2. Les autres complications

D'autres complications cardiovasculaires peuvent se produire. Tout d'abord, l'**accident vasculaire cérébral** est une interruption de la circulation sanguine cérébrale. D'après l'INSERM, il y a tous les ans, plus de 140 000 nouveaux cas d'AVC en France. Il est provoqué par la rupture d'un vaisseau (AVC hémorragique) ou par la formation d'un caillot (AVC ischémique). Le plus fréquent est l'accident vasculaire cérébral ischémique qui représente 85% des AVC. Dans les deux cas, l'apport en nutriments et oxygène n'est plus assuré, induisant la mort cellulaire. [15][16]

Une autre complication peut se produire : l'**artérite ou artériopathie oblitérante**. Elle correspond à une obstruction partielle ou totale de certaines artères. Les artères les plus concernées sont celles des membres inférieurs, il s'agit de l'artériopathie obstructive des membres inférieurs (AOMI). L'obstruction diminue les apports de sang et donc d'oxygène aux muscles. [17]

I.3.3. Facteurs de risques

Les changements de mode de vie ont une influence sur le risque d'apparition ou la progression de pathologies cardiovasculaires. Certains changements, comme l'âge, sont inévitables et d'autres pourraient être évités. Des études démontrent une incidence réduite de maladies cardiovasculaires chez les individus ayant un mode de vie sain avec moins de facteurs de risques [18]. Certains facteurs sont liés à une pathologie : dyslipidémie, hypertension artérielle et diabète, d'autres à un mode de vie : tabac, obésité, sédentarité, régime alimentaire et alcool [19].

I.3.3.1. L'hypertension artérielle

L'hypertension est une élévation de la pression artérielle. Elle se définit par des valeurs supérieures à 140 mmHg pour la pression systolique et supérieures à 90 mmHg pour la pression diastolique. Elle exerce un stress physique sur la paroi artérielle, entraînant un durcissement des artères et accélère l'apparition de plaques d'athérome. Elle influence le travail du cœur en l'augmentant, et ainsi accélère son vieillissement [6][20].

I.3.3.2. Le diabète

Le diabète est une maladie chronique. Elle se caractérise par deux dosages glycémiques à jeun supérieurs à 1,26 g/L ou un seul supérieur à 2 g/L. lorsque le diabète est mal contrôlé, la paroi des artères est fragilisée [21][22].

I.3.3.3. Le tabac

Le tabac, reconnu comme facteur de risque favorisant les cancers et les maladies respiratoires, est souvent sous-estimé dans les maladies cardiovasculaires. Et pourtant, il représente un des facteurs de risques évitables les plus importants dans le développement de ces maladies. Les mécanismes de nocivité cardiaque ne sont pas totalement élucidés mais

des études s'accordent sur certains d'entre eux, comme par exemple l'altération du bilan lipidique favorisant l'apparition de plaques d'athéromes. [23]

I.3.3.4. L'obésité

L'obésité est une surcharge de masse grasseuse dans le corps. Une personne obèse se caractérise par un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 30,0 kg/m² [19]. L'obésité augmente le risque de maladies cardiovasculaires directement et indirectement, par l'intermédiaire de maladies ayant une nocivité cardiaque (par exemple l'hypertension artérielle et le diabète).

I.3.3.5. La sédentarité

La sédentarité est un problème de santé publique mondial. En 2008, l'OMS recense chaque année « *environ 3,2 millions de décès attribuables au manque d'activité physique* ». La sédentarité se définit par une pratique d'exercice physique inférieure à trente minutes quotidiennes [24]. Les groupes d'individus plus actifs présentent une plus grande espérance de vie et un risque réduit de maladies cardiovasculaires [25]. En effet, lors d'un exercice physique, il y a une augmentation de la synthèse de monoxyde d'azote, composé vasodilatateur, et une augmentation du calibre vasculaire. Par ailleurs, l'exercice physique contribue, sur le long terme, à diminuer la tension artérielle, facteur de risque important.

I.3.3.6. L'alimentation

Une alimentation équilibrée est capitale pour une bonne santé, et en particulier pour le cœur. Elle a une influence sur le taux de cholestérol, l'hypertension artérielle et la surcharge pondérale. [25]

I.3.3.7. L'alcool

La consommation d'alcool est un facteur de risque complexe. Certaines études ont mis en évidence son rôle protecteur dans les maladies cardiovasculaires et d'autres, son côté néfaste [26][27][28]. Le risque relatif augmente en fonction de la consommation d'alcool. Une valeur seuil permet de différencier le rôle protecteur des doses faibles, du rôle délétère des doses plus élevées [29].

I.3.3.8. Conclusion

Chaque facteur de risque a un impact négatif sur l'incidence et la progression des maladies cardiovasculaires et ils peuvent se potentialiser. Les autorités sanitaires ont développé un index SCORE qui permet de calculer le niveau de risque individuel, en fonction de quatre facteurs : l'âge, le tabac, la pression artérielle et la cholestérolémie. Les autres facteurs auraient un impact difficilement quantifiable. Néanmoins, l'index SCORE ne peut pas être appliqué à tous les patients. Il faut exclure les patients de sexe féminin de moins de 50

ans, de sexe masculin de moins de 40 ans, ceux de plus de 65 ans, les patients hypertendus sévères, les diabétiques et insuffisants rénaux.

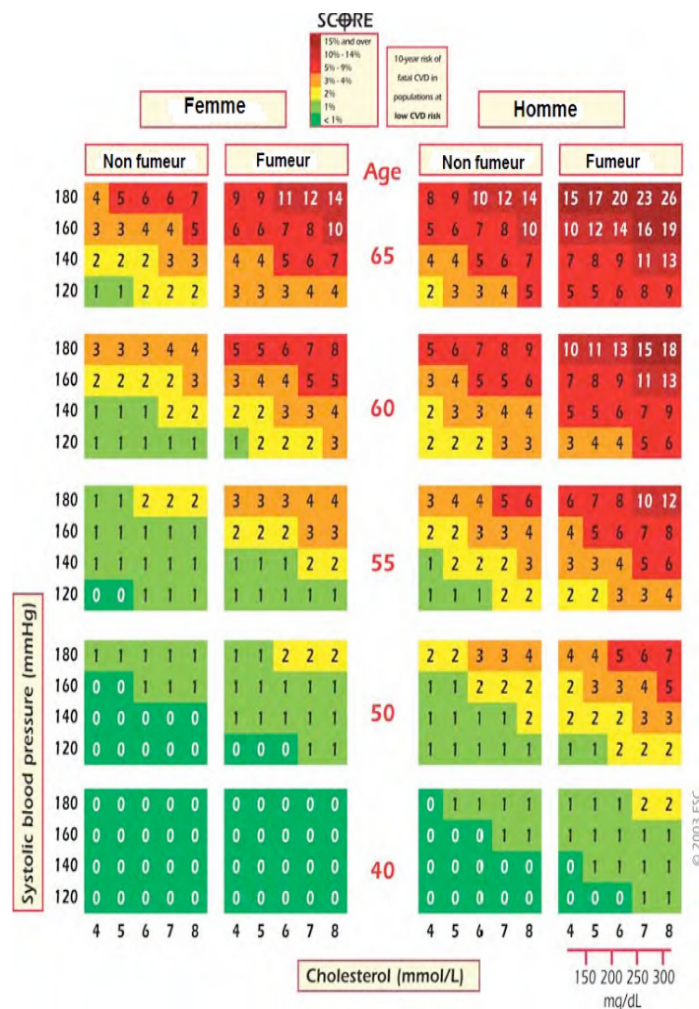


Figure 8 : Tableau de risque relatif SCORE, d'après le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) [30].

I.4. Statines, caractéristiques de cette classe médicamenteuse

I.4.1. L'histoire des statines

L'histoire des statines est pleine de rebondissements et débute après une découverte scientifique en 1955 : la corrélation entre l'élévation du cholestérol plasmatique et l'apparition de maladies cardiovasculaires [31]. Cette relation est néanmoins mise en doute par les nombreux biais présents dans cette étude. Les recherches commencent, avec comme objectif de trouver un agent qui abaisse le taux de cholestérol plasmatique et plus spécifiquement celui de LDL. En 1971, des chercheurs japonais se tournent vers le développement des inhibiteurs d'HMG-CoA réductase, enzyme clé de la biosynthèse du cholestérol. Endo et Kuroda identifient un inhibiteur d'HMG-CoA réductase : la compactine, isolée d'une culture de *Penicillium citrinum*. La compactine est développée par la firme japonaise Sankyo en 1976 et

renommée mévastatine. Un accord entre les firmes Sankyo et Merck & Co, permet à cette dernière de débiter des recherches pour trouver d'autres inhibiteurs et ainsi, découvrir en 1978 la lovastatine dans un bouillon de fermentation d'*Aspergillus terreus*. Cette même année, Akira Endō, scientifique japonais, isole également la lovastatine dans une espèce de champignon. Plus tard, cette molécule est retrouvée dans une autre source naturelle, la levure de riz rouge.

Néanmoins, la révélation d'une importante toxicité chez l'animal, de la mévastatine, induit l'arrêt des programmes de développement des deux firmes. En 1982, les recherches sur la lovastatine reprennent aux États-Unis par le laboratoire Merck & Co. Cette statine est finalement approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) et commercialisée aux États-Unis en 1987. Au fil des ans, différentes statines apparaissent sur le marché : la simvastatine en 1988, la pravastatine en 1991, la fluvastatine en 1994, l'atorvastatine en 1997 et la cérivastatine en 1998. La cérivastatine est retirée du marché trois ans plus tard en raison d'une forte toxicité avec de nombreux cas de type rhabdomyolyse entraînant une insuffisance rénale aiguë. [32][30][33]

I.4.2. Les différentes statines

Aujourd'hui, en France, nous retrouvons de nombreuses statines répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Les différentes statines commercialisées en France et leur dosage [34]

<i>DCI</i>	NOM COMMERCIAL	DOSAGE (mg)
<i>Atorvastatine</i>	TAHOR® / génériques	10 / 20 / 40 / 80
<i>Simvastatine</i>	ZOCOR® /génériques	10 / 20 / 40
<i>Fluvastatine</i>	LESCOL® / génériques	20 / 40 / LP 80
<i>Rosuvastatine</i>	CRESTOR® / génériques	5 / 10 / 20
<i>Pravastatine</i>	VASTEN ®/ ELISOR ®/ génériques	10 / 20 / 40

La pravastatine et la simvastatine sont deux statines obtenues par héli-synthèse à partir de la compactine et de la lovastatine, respectivement. Les autres sont des statines totalement synthétiques. La pitavastatine représentée sur la figure 9 n'est pas disponible en France.

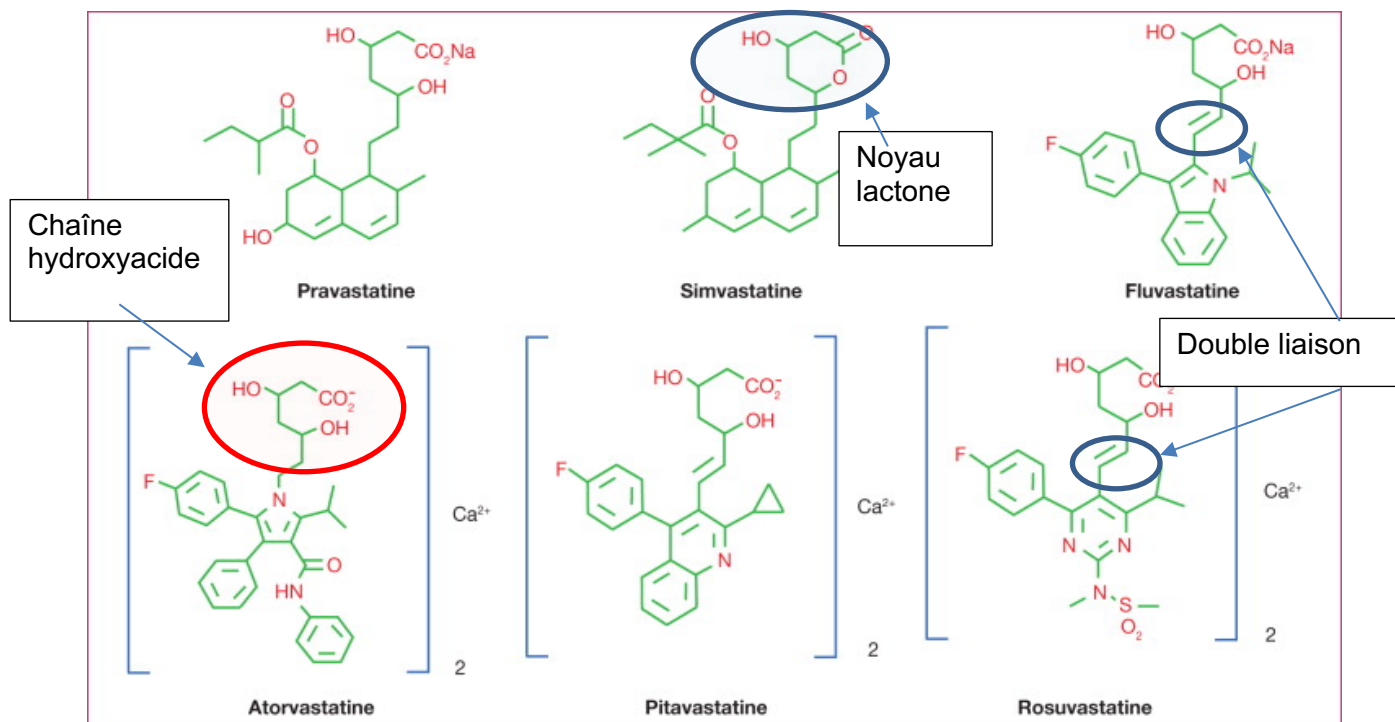


Figure 9 : Structure chimique des différentes statines [35]

Toutes ces statines sont d'origine synthétique sauf la lovastatine retrouvée dans la levure de riz rouge qui est un champignon microscopique *Monascus purpureus*. La levure de riz rouge est utilisée depuis une quinzaine d'années, sous forme de complément alimentaire, pour diminuer le taux de lipides dans le sang. Ses propriétés sont donc dues à la lovastatine, connue sous le nom de monacoline K. [36]

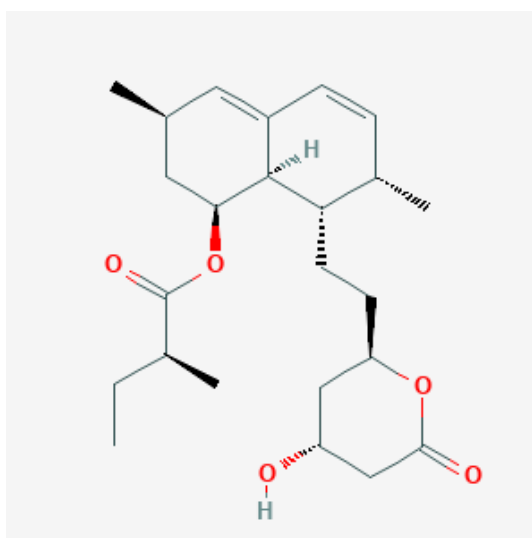


Figure 10 : Structure chimique de la monacoline K ou lovastatine. [37]

I.4.3. Mécanisme d'action

Les statines diminuent le taux de cholestérol plasmatique. Plus précisément, elles diminuent considérablement la concentration de LDL-cholestérol de 20 à 50 % et augmentent légèrement celle d'HDL-cholestérol (de 5 à 10%) [38][39].

Les statines agissent sur une enzyme : l'HMG-CoA-réductase. Elles inhibent de manière compétitive et réversible son action et ainsi entraînent la diminution de production du cholestérol intracellulaire. La figure 12 détaille l'action inhibitrice des statines sur la chaîne réactionnelle de la biosynthèse du cholestérol.

Au niveau moléculaire, l'inhibition compétitive est liée à l'analogie structurale entre les statines et l'HMG-CoA. Chaque statine comporte un noyau lactone et lorsque celui-ci est hydrolysé en chaîne hydroxyacide, il présente une analogie structurale avec l'HMG CoA (Figure 9 et 10). Cette similitude permet la substitution de la statine à l'HMG-CoA, au niveau de son site catalytique (figure 11).

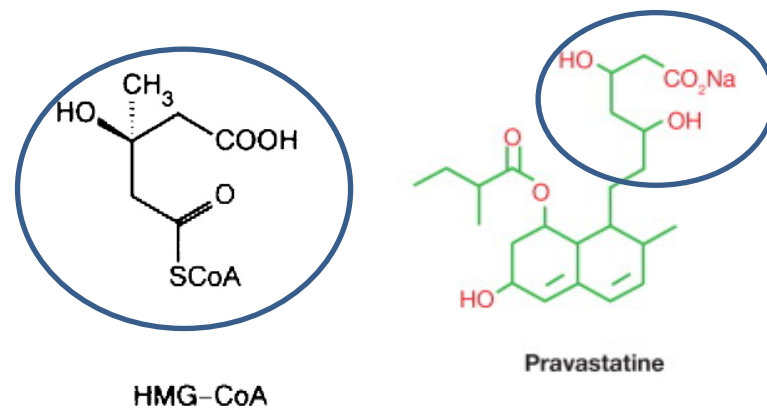


Figure 11 : Similitude entre l'HMG-CoA et la pravastatine [40]

Le reste de la structure de la statine empêche la libre rotation de la chaîne hydroxyacide. Dans le cas de la fluvastatine et la rosuvastatine, la présence d'une double liaison permet la bonne orientation de la chaîne latérale hydroxyacide au niveau du site actif de l'enzyme. [41]

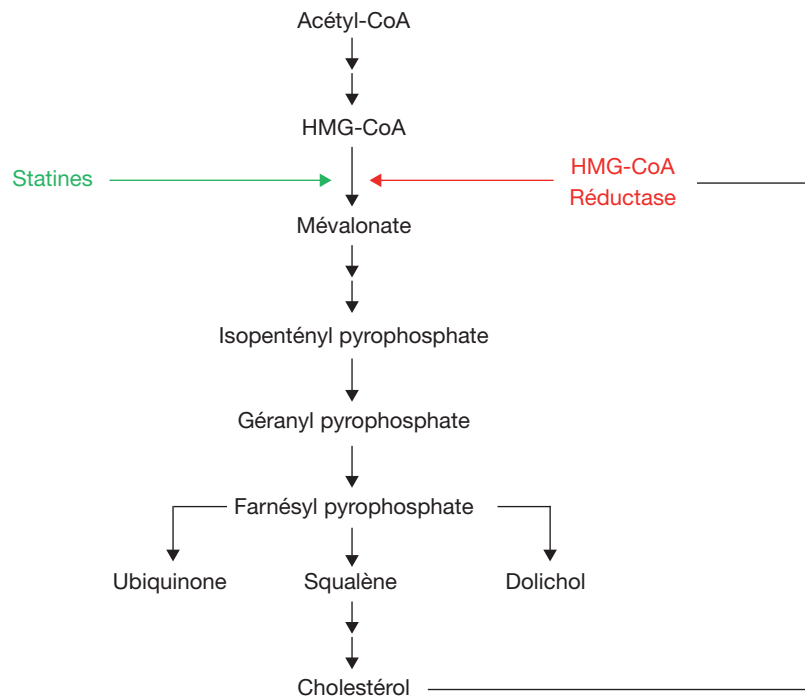


Figure 12 : Influence des statines sur la synthèse de cholestérol [42]

La chute de cholestérol active les mécanismes d'absorption du LDL. En effet, la chute de cholestérol entraîne une sur-expression des récepteurs aux LDL présents à la surface des hépatocytes et induit l'internalisation du LDL dans les hépatocytes. Une fois capturé, le LDL est dégradé par le foie en molécules élémentaires : cholestérol, acide gras et acides aminés. Le cholestérol est ensuite éliminé dans la bile.

Les statines induisent donc une diminution de cholestérol intracellulaire et une augmentation de la dégradation des LDL.

I.4.4. Indications

Elles sont indiquées dans la réduction de la mortalité et la morbidité cardiovasculaire chez différents patients :

- Patients avec une hypercholestérolémie modérée ou sévère et un risque important d'évènement cardiovasculaire = prévention primaire.
- Patients ayant une pathologie cardiovasculaire coronarienne avérée ou un diabète = prévention secondaire. [43]

I.4.5. Effets indésirables

Comme tout médicament, les statines peuvent provoquer des effets indésirables. De nombreuses polémiques ont mis en évidence certains d'entre eux mettant en doute la balance bénéfico-risque de ces molécules. Elles ont permis aux scientifiques de se pencher plus profondément sur le sujet et de résoudre certaines interrogations. Certains effets, plus ou moins fréquents, sont légers et relativement bénins tels que les troubles cutanés, les troubles digestifs, des céphalées ou des vertiges.

Trois types d'effets indésirables, avec une gravité plus importante, sont mis en évidence: les effets musculaires, les effets hépatiques et l'effet diabétogène.

I.4.5.1. Le risque musculaire

Le risque musculaire est sûrement le plus connu de tous. Il est difficile de distinguer les différents types de myopathies. Cependant, la « *Statin Muscle Safety Task Force* » a proposé une classification en plusieurs catégories selon les symptômes musculaires observés et selon le taux de créatine-phosphokinase (CPK). La CPK est une enzyme musculaire retrouvée dans le sang, c'est un marqueur de sévérité d'une atteinte musculaire. La classification différencie les myalgies, des myosites et des rhabdomyolyses : [44][45][46]

- les myalgies se définissent par des douleurs musculaires, comme les crampes, et une faiblesse musculaire. Ces douleurs sont supportables et le taux de créatine phosphokinase n'est pas augmenté.
- les myosites présentent les mêmes symptômes que les myalgies : douleurs et faiblesse musculaire. Cependant, le taux de créatine phosphokinase est supérieur aux valeurs normales tout en restant inférieur à dix fois la normale.
- la rhabdomyolyse est la manifestation la plus rare : une personne sur 100 000 est touchée chaque année. L'apparition de ce trouble est précoce, quelques jours seulement après la prise de la statine, et imprévisible. C'est une lyse profonde du tissu musculaire parfois associée à une insuffisance rénale. Le tableau clinique décrit une faiblesse musculaire et une myalgie. Il s'accompagne d'une destruction musculaire associée à une élévation de la CPK (30 à 40 fois la normale). La rhabdomyolyse est un effet indésirable très grave des statines et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient : le taux de mortalité est égal à 7,8 % [46].

Le mécanisme de myotoxicité des statines est très complexe et n'est pas totalement défini. Cependant, certaines hypothèses suggèrent un lien entre les statines et certains processus myotoxiques, provenant majoritairement de la diminution de production du mévalonate [47]. Par exemple, il est retrouvé :

- un déséquilibre lipidique de la membrane cellulaire entre les lipides circulants et membranaires. C'est la diminution du taux de cholestérol qui entraîne la réduction du nombre de lipides membranaires. L'étude suggère l'implication de ce déséquilibre dans un processus nécrotique : il modifie les propriétés électriques membranaires. [47]
- une altération de certaines voies de synthèse protéique. Par exemple, l'inhibition de la phosphorylation de la voie AKT / mTOR se traduit par une réduction de la synthèse

protéique et une atrophie du muscle [48]. De plus, la déplétion de la protéine RAS, induite par les statines, entraîne une apoptose dans les tissus musculaires. [49]

- une diminution de la synthèse du mévalonate également. Celui-ci n'est pas seulement à l'origine du cholestérol. Il est indispensable dans la synthèse d'isoprénoïdes non stéroïdiens tels que la coenzyme Q. Cette coenzyme est nécessaire à la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie. Ainsi, le manque en coenzyme Q induit des déficiences mitochondriales conduisant à une carence en calcium. Le cycle calcique du réticulum sarcoplasmique (réticulum des cellules musculaires striées squelettiques) n'est plus régulé correctement. Ce phénomène se traduit par un stress oxydatif, une dégénérescence musculaire et l'activation des processus apoptotiques. [50]

La toxicité musculaire peut être aggravée par certains facteurs. C'est le cas de la réduction de la masse musculaire. La myotoxicité est également plus importante pour des doses élevées de statines (toxicité dose-dépendante). Enfin, la prise simultanée d'autres substances myotoxiques (l'alcool ou la colchicine par exemple) favorise l'apparition de troubles musculaires [51].

I.4.5.2. Le risque hépatique

Le risque hépatique se traduit majoritairement par une augmentation intermittente des transaminases. Une hépatotoxicité significative est définie par des valeurs de transaminases supérieures à trois fois la normale. Elle est observée chez seulement 2% des patients et impose l'arrêt du traitement. Par ailleurs, l'effet dose est constaté : plus les doses sont élevées, plus le risque d'apparition de cet événement hépatique est important. [52][53]

L'apparition d'une hépatite est rare mais très grave chez les patients traités par une statine. Des cas d'hépatite aiguë sont rapportés avec la rosuvastatine, la fluvastatine et plus souvent avec l'atorvastatine [54][55]. De plus, une cholestase associée à une insuffisance hépatocellulaire est décrite sous pravastatine [56]. Dans chacun des cas, les fonctions hépatiques reviennent à la normale après l'arrêt du traitement.

Le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Il semblerait qu'il y ait un risque d'augmentation de transaminases chez tous les patients sous hypolipémiants, suggérant un effet pharmacologique propre aux hypolipémiants.

I.4.5.3. Le risque de diabète

La consommation de statine favorise l'apparition d'un effet diabétogène. La première étude confirmant cette relation regroupe 13 essais cliniques randomisés avec 91140 patients. Après quatre ans de traitement, il y a 4278 nouveaux cas de diabète de type 2 dont 2226 sont traités par des statines. Le risque de développer un diabète de type 2 sous statines est de 9%. Les études de JUPITER et de PROSPER confirment également cette hypothèse. [57][58][59]

De plus, il existe un effet dose sur le risque diabétogène. Une étude recense 5 essais opposant les statines à fortes posologies contre celles à posologies moyennes. Elle regroupe 32752 participants dont 2749 développent un diabète de type 2. Parmi les diabétiques, 1449

sont traités avec des doses élevées de statines et 1300 avec des doses modérées : le risque de développer cette maladie est de 12% [60][61].

Par ailleurs, la durée d'exposition semble favoriser ce risque : le risque de développer un diabète de type 2 après 3 ans de traitement sous statines est plus important qu'après 1 an de traitement. [61] [61]

Au final, les statines sont responsables de l'apparition et de l'aggravation d'un diabète de type 2. Cependant, les statines permettent une diminution de 16% des événements cardiovasculaires [60]. L'évaluation de la balance bénéfique/risque est donc favorable à l'utilisation de cette classe médicamenteuse. La surveillance régulière de la glycémie permet d'adapter le traitement hypocholestérolémiant si une hyperglycémie ou un diabète apparaît.

I.4.6. Contre-indications

Les statines sont contre-indiquées dans les situations suivantes [53] :

- myopathie
- polynévrite
- insuffisance hépatique aigüe
- élévation prolongée des transaminases sériques
- affection hépatique évolutive.

I.4.7. Interactions médicamenteuses

La grande majorité des interactions médicamenteuses liées aux statines se produisent au niveau du métabolisme hépatique, vis à vis des enzymes du CYP450, et au niveau de l'intestin, vis à vis de la glycoprotéine-P (P-gp). Le métabolisme hépatique permet de transformer les statines, molécules liposolubles, en métabolites hydrosolubles qui pourront être éliminés par l'organisme. Deux étapes permettent la transformation du médicament, la première implique les enzymes du cytochrome P450 (phase I) et la deuxième, les enzymes de conjugaison (UGT) (phase II) [62]. C'est la phase I qui est impliquée dans les mécanismes d'interactions médicamenteuses.

Métabolisme des médicaments

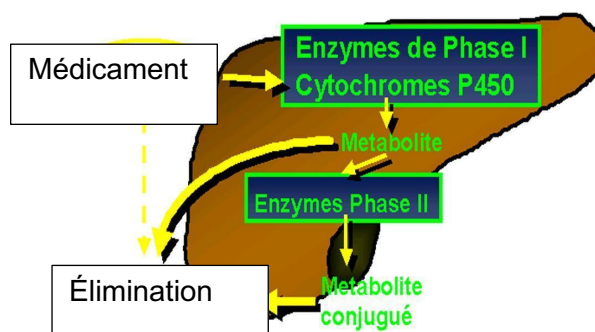


Figure 13 : Métabolisme des médicaments, extrait de « pharmaco-médicale ». [62]

Toute substance qui inhibe ou stimule l'activité des enzymes du CYP450 est susceptible d'interagir avec une statine. L'inhibition augmente ses concentrations et l'induction les diminue [63][64]. Lors de l'induction enzymatique, l'inducteur induit un sous-dosage du médicament soit une diminution de son efficacité. Au contraire, l'inhibiteur enzymatique induit un surdosage et un accroissement des concentrations. Concernant les statines, l'inhibition enzymatique entraîne les plus graves conséquences. En effet, en cas de surdosage, les effets indésirables des statines sont majorés.

Le site des Hôpitaux Universitaires de Grenoble (HUG) recense les différents inhibiteurs et inducteurs du CYP450 et de la P-gp [63]. Au final, l'atorvastatine et la simvastatine vont interagir avec les inhibiteurs du CYP3A4, la fluvastatine et la rosuvastatine avec ceux du CYP2C9 [65]. Ces interactions entraînent différents types de recommandations, certaines associations sont ainsi contre-indiquées ou déconseillées ou juste à surveiller [64][66][54]. Parmi elles, nous retrouvons les interactions suivantes :

- l'atorvastatine et la simvastatine sont contre-indiquées avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 : l'itraconazole, le kétoconazole, la délavirdine, les macrolides et les anti-protéases. Ils diminuent le métabolisme hépatique entraînant une augmentation des concentrations de statine. Le risque d'effets indésirables est majoré, et plus particulièrement celui de rhabdomyolyse. Dans cette situation, la statine doit être changée ou stoppée pendant la durée du traitement associé.
- l'administration de la ciclosporine avec l'atorvastatine et la simvastatine est fortement déconseillée. La ciclosporine induit une double inhibition au niveau du CYP3A4 et de la P-gp.
- l'acide fusidique est contre-indiqué avec les statines. Le mécanisme n'est pas totalement élucidé mais le risque de myopathie est majoré.
- l'atorvastatine et la simvastatine sont déconseillées avec des inhibiteurs « modérés » du CYP3A4 : érythromycine, diltiazem, vérapamil, l'amiodarone et le jus de pamplemousse.

- toutes les statines sont déconseillées avec les fibrates et l'acide nicotinique. L'administration concomitante de ces molécules majore le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.
- le millepertuis, la rifampicine et la carbamazépine sont des inducteurs enzymatiques et diminuent l'action des statines. Leur association est déconseillée.

Il m'a paru nécessaire de présenter un sujet détaillé sur les dyslipidémies et les statines avant de parler de la consommation de ce médicament dans le monde et plus particulièrement en France.

II. État des lieux de la consommation des statines en France en comparaison avec d'autres pays :

II.1. La consommation de statines en France :

II.1.1. L'évolution à travers le temps

II.1.1.1. Des polémiques

Dans une société où la population est de plus en plus méfiante, principalement envers les autorités, le secteur de la santé est particulièrement visé. En effet, les statines ont subi des polémiques virulentes, plus importantes que pour la plupart des autres classes thérapeutiques. Ces controverses étonnent chez cette classe médicamenteuse faisant partie des plus vendues au monde avec un nombre très important d'études concluant sur son efficacité.

Dans un premier temps, l'effet néfaste du cholestérol a été remis en cause. Le docteur Michel de Lorgeril publie ainsi deux livres, le premier en 2007 « Dites à votre médecin que le cholestérol est innocent » et le deuxième en 2009 « Cholestérol, mensonge et propagande ». Par la suite, le professeur Philippe Even publie plusieurs ouvrages déclenchant le mécontentement d'une majorité de la profession médicale et l'interrogation de la population. Le professeur Philippe Even remet en cause la responsabilité du cholestérol dans l'athérosclérose et dans ses complications coronariennes. Dans son livre « La vérité sur le cholestérol » il met également en doute l'efficacité des statines sur l'évolution de plaques d'athéromes, la prévention des infarctus du myocarde et des AVC. Ce livre écrit par le professeur Philippe Even est publié en 2013. Mais les polémiques sur les statines ne s'arrêtent pas là. Le professeur Even rédige : « Corruption et crédibilité de médecine. Stop aux statines et autres dangers » en 2015 et « Le guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux » en 2016. Dans chacun de ses livres, il dénonce l'utilisation des statines et incite les patients à arrêter leur traitement. S'ajoutent à ces ouvrages, des campagnes polémiques médiatisées, contestant le bénéfique et soutenant l'hypothèse de la dangerosité des statines. Face à cette controverse, l'académie nationale de médecine (ANM) va publier deux communiqués pour dénoncer le risque d'une interruption de traitement (parution en 2013 et en 2016 [67][68]) et le conseil de l'ordre des médecins sanctionne le professeur P. Even et le docteur M. de Lorgeril. De plus, en 2018, l'ANM vote pour la rédaction d'un rapport (certifié sans conflit d'intérêt) intitulé l'« Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques » [69]. Ce rapport recense de nombreuses études dans le but de démontrer le rôle du cholestérol dans les maladies cardiovasculaires et la supériorité des bénéfices apportés par les statines par rapport aux risques.

L'impact de ces polémiques n'a pas été sans conséquences. Même si le lien entre la diminution de la prise médicamenteuse de statines et la parution des livres n'est pas évident à établir, le pourcentage d'arrêt est significativement plus élevé cette année-là.

Des controverses similaires sont apparues au Royaume-Uni et au Danemark avec des conséquences similaires mais plus modérées.

II.1.1.2. L'apparition des génériques

L'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament générique : « La spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par les études de biodisponibilité appropriées ». La liste des génériques est recensée dans le répertoire des groupes génériques de l'ANSM. Ils répondent à une politique d'économie visant à diminuer les dépenses sanitaires tout en gardant la même sécurité d'efficacité. En France, l'apparition des génériques est beaucoup plus tardive que dans de nombreux pays voisins. Ce retard incite l'assurance maladie à réaliser une enquête comparative d'efficacité entre un générique et son princeps. Les conclusions ne démontrent aucune différence significative d'efficacité sur la morbidité, même si un ajustement posologique est parfois nécessaire .

Concernant les statines, les premiers génériques sont apparus dans les années 2000 avec l'introduction des génériques de la simvastatine et de la pravastatine en 2005, puis de celui de la fluvastatine en 2008. Le générique de l'atorvastatine obtient son autorisation de mise sur le marché en 2010 et fait son apparition deux ans plus tard. Quant au générique du CRESTOR® (rosuvastatine), il est le dernier à être commercialisé, en 2017 [34]. Pourtant, depuis de nombreuses années, la rosuvastatine est la deuxième statine la plus délivrée en officine malgré de nombreuses statines génériquées déjà présentes sur le marché. Une demande d'accord préalable a ainsi été mise en place en 2014 pour limiter sa prescription. Cet accord était indispensable avant toute initiation de traitement et permettait le remboursement du médicament. [70]

II.1.1.3. Le suivi des recommandations

Les premières recommandations sur le traitement des dyslipidémies sont éditées en 2005 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et correspondent aujourd'hui à la base de nos recommandations.

Tableau 3 : Modalités de la prise en charge de l'hypercholestérolémie. [71]

Tableau 2. Modalités de la prise en charge de l'hypercholestérolémie [5].			
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)		

La prise en charge des dyslipidémies varie selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient et le taux de LDL-cholestérol. Ainsi, pour un risque faible ou modéré, les recommandations préconisent, en première intention, la mise en place de règles hygiéno-diététiques. Si au bout de trois mois, ces mesures ne suffisent pas à atteindre les objectifs

lipidiques, le traitement médicamenteux est envisagé avec l'instauration d'une statine. Au contraire, pour un risque élevé, le traitement médicamenteux est mis en place d'emblée. Celui-ci est intensifié si les objectifs ne sont pas atteints.

En prévention primaire, il est recommandé de débiter le traitement par les posologies les plus faibles et d'augmenter progressivement en fonction de la tolérance du patient et des objectifs lipidiques. En prévention secondaire, il est recommandé d'initier la prescription par une statine de plus forte intensité [72][71]. Précisons que, l'atorvastatine et la rosuvastatine n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en prévention secondaire : elles ne sont pas recommandées.

Tableau 4 : Recommandations de prise en charge de l'hypercholestérolémie en fonction de la statine, la posologie et l'objectif lipidique.[71]

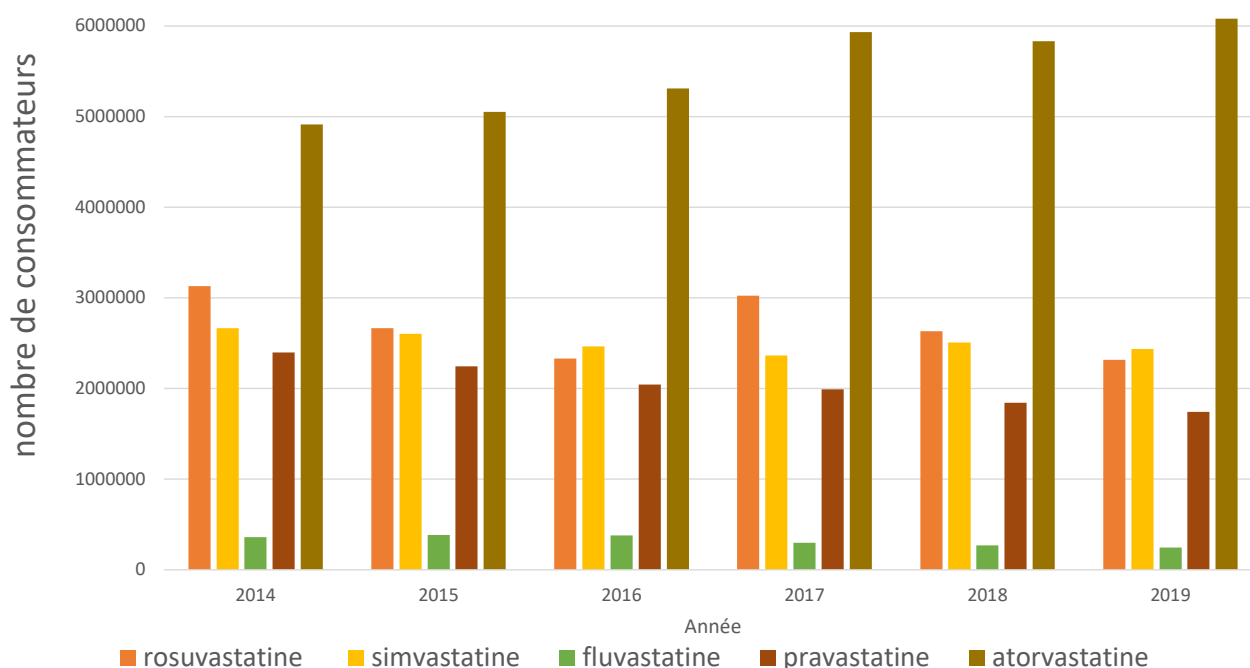
Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

- Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
- Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
- Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
- Hors AMM/non recommandé
- ✓ Statines les plus efficaces

Cependant, la France a du mal à suivre ces recommandations. Par exemple, en 2006 un rapport de l'assurance maladie a révélé une majorité de statines prescrites à une posologie élevée (contre 3% avec de faibles posologies). Or, la prévention primaire représente plus d'un tiers des prescriptions [64]. Cette contradiction permet l'accélération de la mise sur le marché de la simvastatine 10 mg et de la pravastatine 10 mg [73]. D'autre part, l'atorvastatine apparaît en tête des prescriptions, suivie par la rosuvastatine et la simvastatine (graphique 1) [74]. La fluvastatine est beaucoup moins prescrite. Les recommandations n'étant pas en faveur d'une prescription initiale de rosuvastatine, une étude s'est penchée sur la différence d'efficacité entre cette molécule et la simvastatine. Aucune différence significative n'est mise en évidence entre la rosuvastatine 5 mg et la simvastatine 20 mg sur la mortalité et sur l'apparition de maladies cardiovasculaires [75]. D'où la mise en place de la demande d'accord préalable en 2014 qui avait pour objectif de diminuer les prescriptions de rosuvastatine.

Dans l'intention d'améliorer le respect des recommandations, l'assurance maladie met en place des campagnes d'informations pour les patients et les médecins. Elles se concentrent

sur trois points importants : prévenir la prescription systématique de statines, préférer des dosages faibles et enfin privilégier le générique. [73]



Graphique 1 : Nombre de consommateurs de statines chaque année, en France, de 2014 à 2019. Données issues du site de l'assurance maladie [34].

II.1.1.4. La réalité économique

Tableau 5 : Dépenses de statines remboursées par l'assurance maladie et délivrées par le réseau officinal de ville en 2019. Données issues de l'assurance maladie [2].

Molécules de statine	Nombre de boîtes remboursées en 2019	Montant remboursé en 2019	Prix moyen par boîte en 2019
<i>Simvastatine</i>	6 537 163	34 424 632 €	5 €
<i>Pravastatine</i>	6 394 418	36 916 659 €	6 €
<i>Fluvastatine</i>	846 642	5 305 481 €	6 €
<i>Atorvastatine</i>	16 755 623	117 816 885 €	7 €
<i>Rosuvastatine</i>	7 020 298	81 874 747 €	12 €
<i>Simvastatine + Ezetimibe</i>	1 817 454	72 005 596 €	40 €
<i>Atorvastatine + Ezetimibe</i>	2 144 516	75 370 134 €	35 €
<i>Rosuvastatine + Ezetimibe</i>	61 541	1 976 221 €	32 €
<i>Rosuvastatine + Ezetimibe</i>	977	32 489 €	33 €
<i>Atorvastatine + Amlodipine</i>	165 307	3 150 045 €	19 €
Total	41 743 939	428 872 890 €	10 €

Ce tableau s'intéresse aux différents coûts engendrés par la prescription des statines. Il dénombre le nombre de boîtes et le montant remboursé par l'assurance maladie au cours de l'année 2019. Ces données nous permettent de calculer approximativement le coût d'une boîte de statine selon la molécule. Les molécules de statines utilisées seules sont différenciées des molécules combinées car leur prix est différent. La majoration du prix est liée à l'association d'une deuxième molécule et à l'absence de générique, pour la plupart d'entre elles.

Nous observons une différence significative de prix entre la rosuvastatine et les autres statines. Une boîte de rosuvastatine coûte en moyenne 12 € contre 6 € pour la pravastatine et la fluvastatine. La première hypothèse expliquant la différence de coût concerne la Loi de Financement de Sécurité Sociale (LFSS) de 2014. Cette loi a permis d'établir un prix unique pour les statines génériques quel que soit le dosage et la molécule et elle s'adapte aux différents conditionnements. Le générique de la rosuvastatine est arrivé bien plus tard et aujourd'hui, il est le seul à dépasser le prix unique fixé par la LFSS avec des prix supérieurs à 6 € la boîte [76][77][78].

Cependant, certaines variantes peuvent avoir des répercussions financières et impacter nos résultats.

- Le générique est moins cher que le princeps. Celui de la rosuvastatine est apparu il y a moins de 4 ans. La prescription de son générique n'est pas encore automatique.
- Nous ne connaissons pas le nombre d'unités présentes par boîte. Or, il existe des boîtes de 28 comprimés, de 30 comprimés et les gros conditionnements sont de plus en plus présents sur le marché.

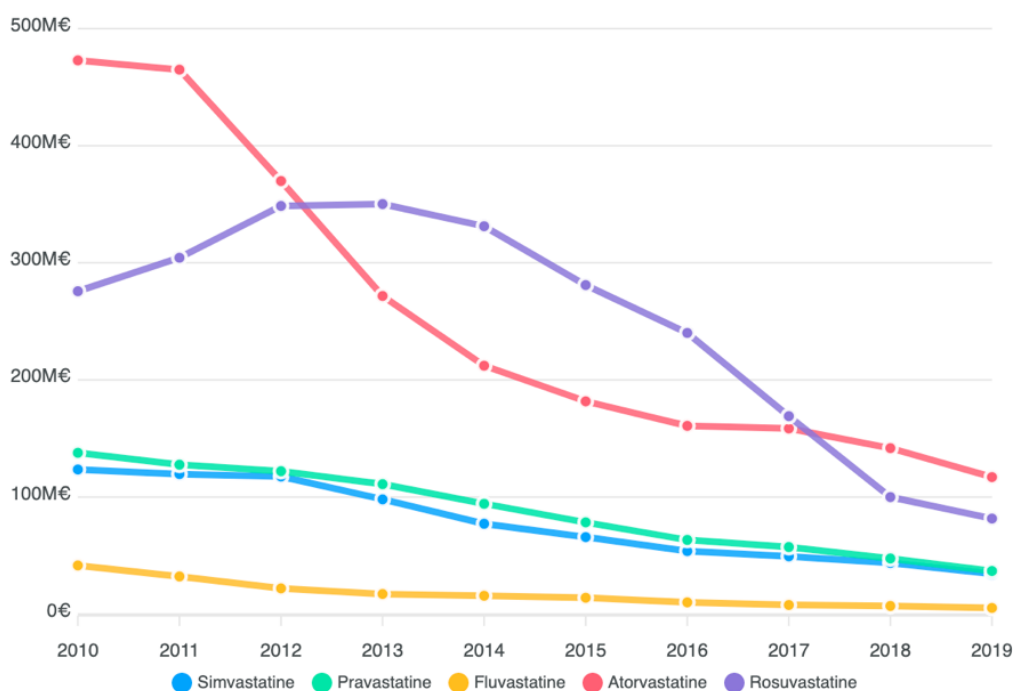
Tableau 6 : Dépenses de statines (utilisées seules) remboursées par l'assurance maladie et délivrées par le réseau officinal de ville en juillet 2020. Données issues de l'assurance maladie. [2]

Molécule utilisée seule	Nombre de boîtes remboursées en juillet 2020	Montant remboursé en juillet 2020	Prix moyen par boîte
<i>Atorvastatine</i>	1 436 616	9 120 875 €	6 €
<i>Rosuvastatine</i>	567 310	5 790 621 €	10 €
<i>Simvastatine</i>	532 661	2 509 911 €	5 €
<i>Pravastatine</i>	502 190	2 613 862 €	5 €
<i>Fluvastatine</i>	63 531	359 932 €	6 €

Le tableau 6 est semblable à celui étudié précédemment mais les données sont plus récentes, il s'agit des données du mois de juillet 2020. Les résultats concordent avec l'hypothèse émise précédemment. Néanmoins, les résultats proviennent de données extraites sur un temps très court et les différents types de conditionnements peuvent influencer ces valeurs.

Au total, nous pouvons conclure sur des conséquences financières plus importantes pour les prescriptions de rosuvastatine, deuxième statine la plus prescrite en France. En effet,

l'Assurance Maladie fait un classement des médicaments les plus coûteux sur le cumul de la période de 2010 à 2019. La rosuvastatine se positionne comme la 13^{ème} molécule la plus coûteuse loin devant l'atorvastatine : 48^{ème} rang. Le coût cumulé du CRESTOR® est égal à 1 987 298 407€ contre 1 250 450 112€ pour le TAHOR®. Aujourd'hui, la tendance est à la baisse. L'atorvastatine et la rosuvastatine étaient dans les 15 molécules les plus coûteuses en 2010 alors qu'en 2019, elles n'apparaissent pas dans les 200 premières molécules. Les génériques ont permis à l'Assurance Maladie de réaliser d'importantes économies. Le graphique ci-dessous détaille les dépenses pour chaque statine : générique et princeps (graphique 2). La diminution des dépenses est principalement due à l'arrivée des génériques de l'atorvastatine et de la rosuvastatine. Les dépenses concernant l'atorvastatine sont passées de 472 878 833€ en 2010 à 116 986 449€ en 2019, soit une diminution de plus de 70%. [79]



Graphique 2 : Évolution de la dépense de l'Assurance Maladie pour chaque sous classe de statine (2010-2019). [79]

Pour se rendre compte de la valeur de ces dépenses, nous pouvons les comparer à celles d'autres classes médicamenteuses. Par exemple, prenons les anxiolytiques et les hypnotiques, ce sont des classes thérapeutiques très vendues en officine. Elles représentent, depuis 2010, des dépenses deux à trois fois moins importantes que les principales statines, l'atorvastatine et la rosuvastatine. Quant aux antidépresseurs, ils représentent près de 220 millions d'euros en 2019 contre 274 millions d'euros pour les statines. [79]

II.1.1.5. Le bilan de la consommation

Les statines font partie des classes médicamenteuses les plus vendues en France et dans le monde. Le rapport d'expertise de l'AFSSAPS en 2011 montre une forte croissance,

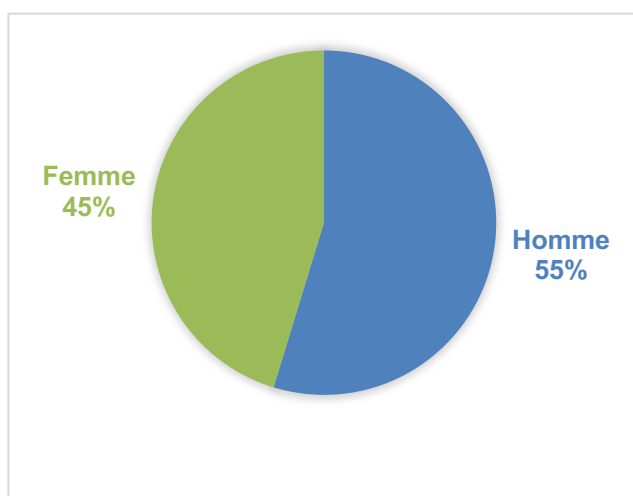
dans les années 2000, de la délivrance de médicaments hypolipémiants, en notifiant que cette augmentation est principalement due aux statines. En 2010, le TAHOR® et le CRESTOR® font partie des cinq médicaments les plus vendus, en valeur, dans les officines. De plus, le TAHOR® se positionne en 10^{ème} place et le CRESTOR® à la 22^e place des ventes, en quantité. Puis en 2013, une légère baisse est visible et se stabilise doucement jusqu'à aujourd'hui. Le nombre de consommateurs reste très élevé malgré cette diminution avec 8 307 854 consommateurs en 2014 contre 8 005 074 en 2019.

Les mesures mises en place par l'Assurance Maladie ont permis une baisse des prescriptions de CRESTOR®. En effet, dès 2015 (après l'instauration de l'accord préalable), son nombre de consommateurs se rapproche de celui de la simvastatine, même si la mise sur le marché de la rosuvastatine générique a induit un léger pic en 2017 (graphique 2).

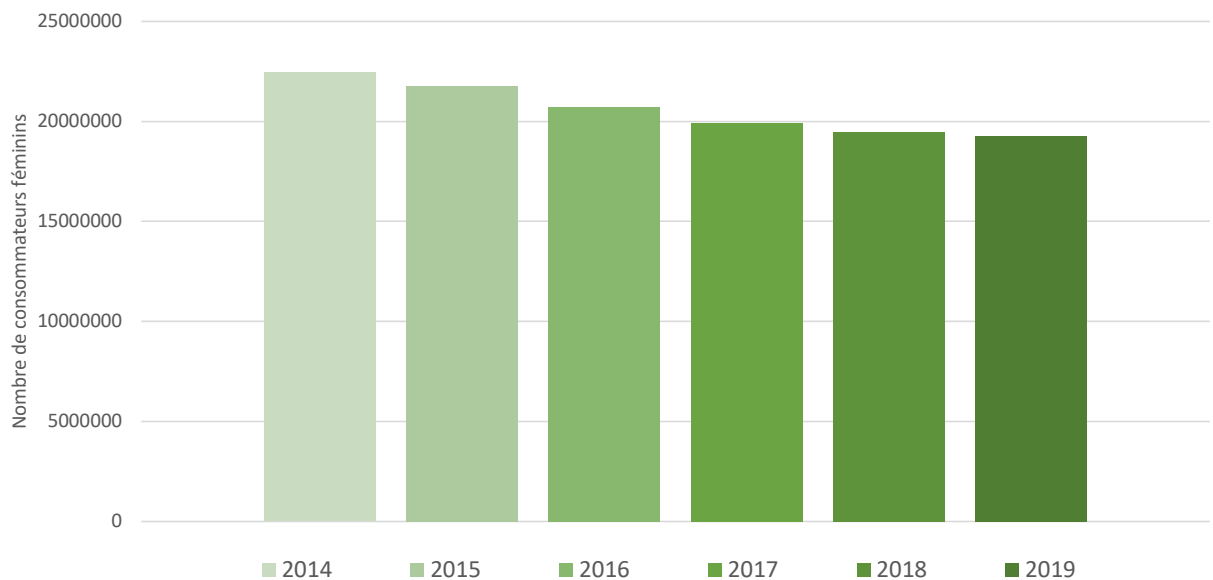
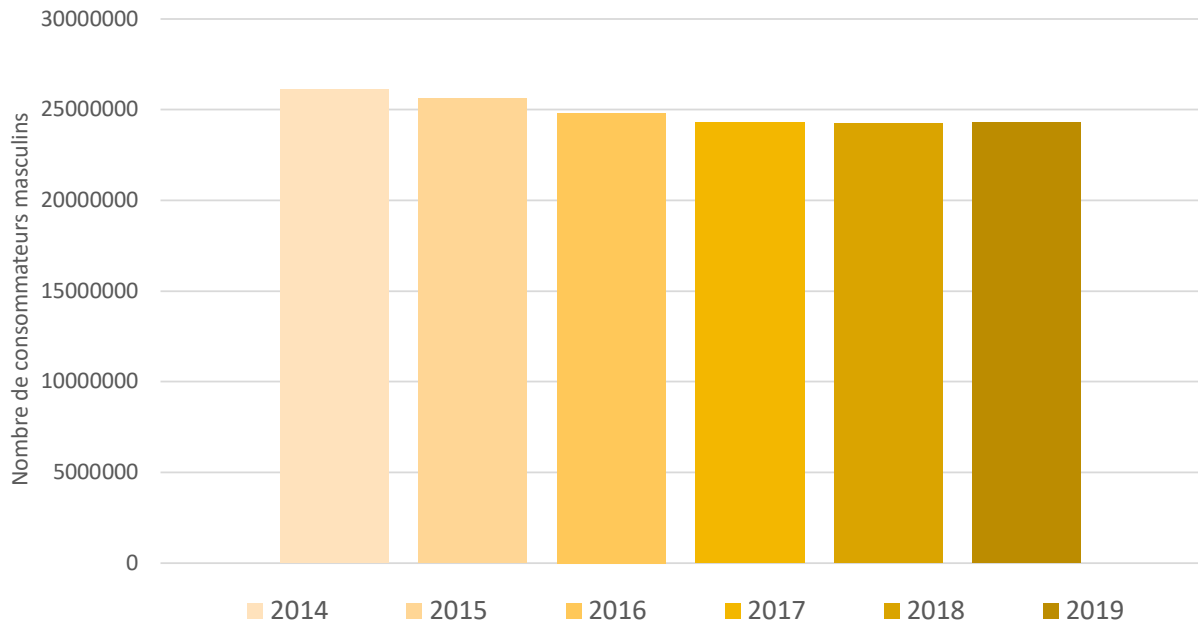
Concernant les statines, nous observons une baisse dès 2013. Le lien est difficile à établir mais ce serait la conséquence des campagnes polémiques de 2013. Une étude effectuée sur 144 patients, peu de temps après ces controverses, détermine 24% d'arrêt de statines chez des patients traités en prévention primaire contre 8% en prévention secondaire [80]. Une deuxième étude vient confirmer la première et évalue « l'Impact d'un événement médiatique public sur l'utilisation des statines dans la population française » dans la revue « *Archives of Cardiovascular Diseases* ». Celle-ci conclut sur un taux d'arrêt de 8,5 % en 2011 et 2012 qui atteint les 11,5 % en 2013. Les chercheurs s'accordent sur le fait suivant : « *le taux d'interruption du traitement aux statines a été, globalement et dans chaque groupe de risques cardio-vasculaires, plus important en 2013 après l'événement médiatique que durant les années précédentes* » [81].

II.1.2. Les profils de patients

II.1.2.1. Différents profils selon leur sexe et leur âge



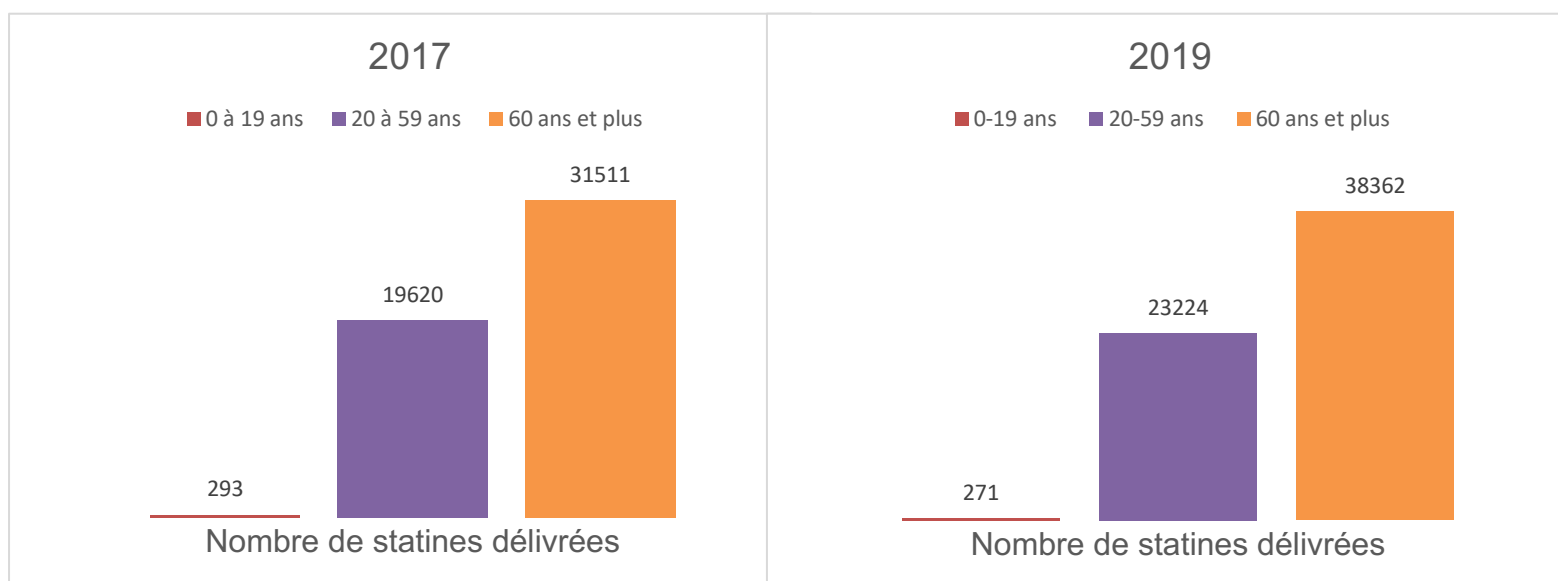
Graphique 3 : Pourcentage de consommateurs de statines en fonction du sexe depuis 2014.
Données issues de l'open data de l'Assurance Maladie [34].



Graphique 4 : Nombre de consommateurs de statines en France selon le sexe du patient, de 2014 à 2019. Données issues de l’open data de l’Assurance Maladie [34].

Les données de l’Assurance Maladie (2018) décrivent une prédominance de pathologies cardiovasculaires chez les hommes malgré un taux de mortalité plus élevé chez les femmes [82][83]. Par exemple, sur la population générale, il y a 67 % d’hommes parmi les prises en charge de syndrome coronarien aigu, 69 % pour des maladies coronaires chroniques, 50 % pour des AVC et 67 % pour une AOMI. Ces données concordent avec le graphique 3 qui montre une prédominance masculine dans les consommateurs de statines.

Sur le graphique 4, il y a une diminution des consommations de statines chez les hommes et chez les femmes. Lorsque nous regroupons les données, la diminution est de 6,8 % chez les hommes contre 14 % chez les femmes (graphique 4).



Graphique 5 : Nombre de statines délivrées en France selon l'âge du patient, en 2017 et en 2019. Données issues de l'open data de l'Assurance Maladie [34].

Concernant l'âge, la majorité des patients sous statines ont plus de 60 ans (graphique 5) et représentent 61 % des consommateurs en 2017 et 62 % en 2019.

II.1.2.2. Différents profils pathologiques

Le profil pathologique des patients permet une classification selon trois niveaux de prévention. La prévention est un ensemble d'actions et de mesures mises en place pour diminuer le nombre, la gravité et les conséquences d'une maladie.

La **prévention primaire** a pour objectif de limiter ou de retarder l'apparition d'une maladie. Elle diminue l'incidence d'une pathologie et donc le nombre de nouveaux cas dans une population. Les patients sensibles à la prévention primaire sont ceux sans antécédents cardiovasculaires mais avec des facteurs de risques. Dans la prévention primaire, nous mettons en place des mesures hygiéno-diététiques, associées si nécessaire à un traitement médicamenteux.

La **prévention secondaire** intervient au tout début de la maladie. Elle a pour but de diminuer la prévalence d'une pathologie en limitant ses récurrences ou son évolution (par exemple, en diminuant l'apparition de nouvelles plaques d'athéromes). Nous y retrouvons les mesures de dépistage, de diagnostic et les traitements.

La **prévention tertiaire** intervient à un stade avancé afin de réduire les complications et les invalidités, par exemple en mettant en place de la rééducation. [84]

Concernant les maladies cardiovasculaires, en 2018, la prévention primaire représentait 33,3% des prescriptions contre 66,7 % en prévention secondaire [64]. Pour la prévention secondaire, le corps médical est unanime : il faut instaurer une statine dans la prise en charge thérapeutique. Au contraire, pour la prévention primaire, le débat est plus complexe et les médecins ont du mal à s'accorder. Chaque cas est unique et envisager un traitement doit dépendre du patient et des facteurs de risques. [85]

II.2. Comparaison de la consommation des statines dans le monde

II.2.1. La place des statines dans le monde

En 2016, on comptait 200 millions de patients sous statines dont 30 millions aux États-Unis [32]. Selon les chiffres de l'IMS-Health, le TAHOR® était même le médicament le plus vendu au monde en 2010 avec 10,7 milliards de dollars de chiffre d'affaires généré et le CRESTOR® était à la 6^e place [30][69]. Le tableau ci-dessous met en évidence la part importante des hypolipémiants dans le monde de 2004 à 2011. La part des statines a augmenté de 2,1% entre 2004 et 2011.

Tableau 7 : Evolution du marché des hypolipémiants dans le monde. Tableau extrait du rapport de l'Assurance Maladie de 2011. [69]

Ventes d'hypolipémiants (\$m) : 2004-2011						
	2004	2005	2007	2009	2011	Période 2004-2011
Statines	26,750	28,094	30,430	29,402	29,015	2,1 %
Fibrates	1,640	1,849	2,388	2,140	1,274	-3,5 %
Autres	2,402	3,145	3,668	3,968	4,292	8,6 %
Total	30,792	33,088	36,487	35,509	35,581	2,0 %

II.2.2. La consommation européenne

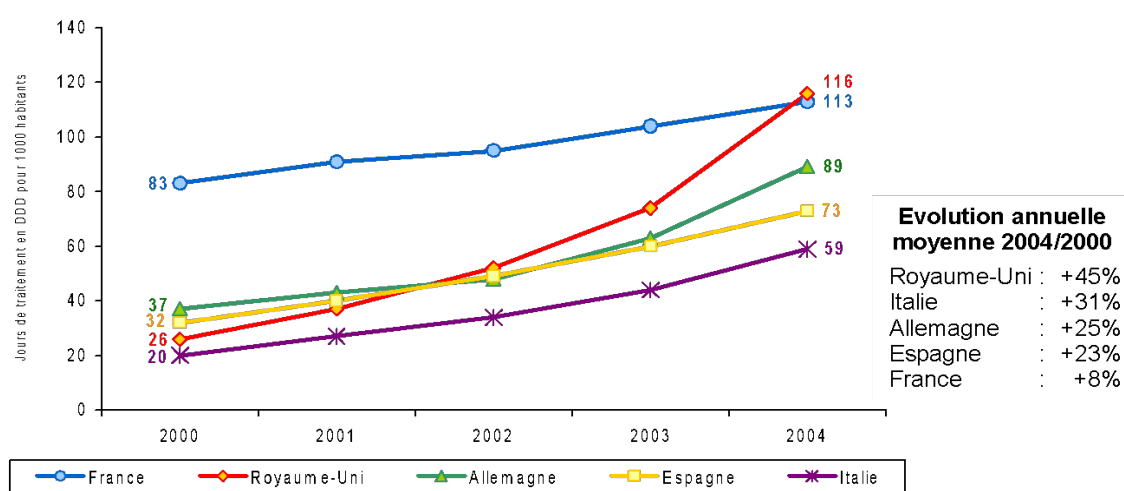
Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité avec 4 millions de décès liés aux maladies coronaires en Europe.

Une première étude s'intéresse à cinq pays européens : l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni. Ces données sont issues de la base internationale d'IMS-Health et comparent les quantités d'unités standards vendues aux officines par les laboratoires pharmaceutiques et les répartiteurs. « L'unité standard est obtenue en divisant le nombre d'unités galéniques vendues par un facteur de standardisation (c'est-à-dire, selon l'IMS-Health, la plus petite « dose » commune de forme de produit telle que la cuillère à café, le comprimé, l'ampoule ou encore la capsule). L'unité standard est, pour certains conditionnements, égale à l'unité galénique» [86].

Tableau 8 : Nombre d'unités standards de statines, par habitant, vendues aux officines en 2004 et en 2006. Données extraites d'IMMS-Health [86].

Quantité d'unités standards de statines vendues aux officines par habitants	Allemagne	Espagne	France	Italie	Royaume-Uni	Moyenne
2004	15	18	20	12	21	17
2006	15	20	25	14	29	21

Figure 3 – Comparaison de l'évolution de la consommation des hypocholestérolémiants entre 2000 et 2004



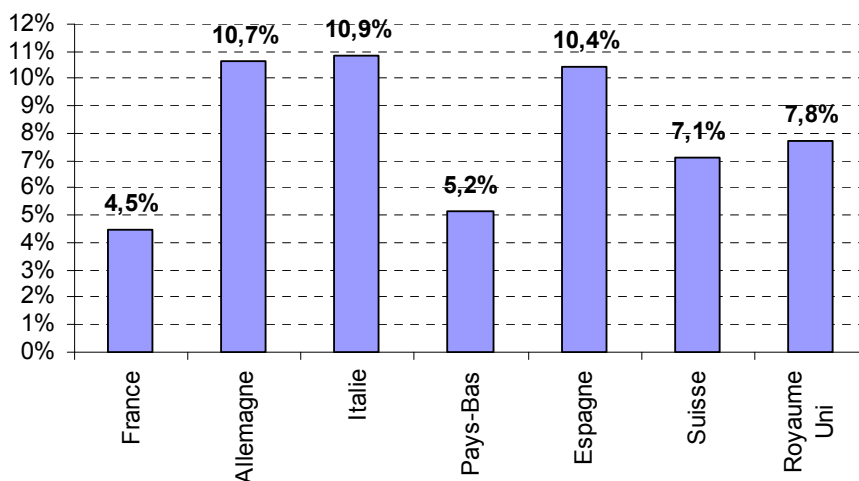
Graphique 6 : Comparaison de l'évolution de la consommation des hypocholestérolémiants entre 2000 et 2004. Extrait de l'étude « comparaisons européennes sur la consommation de médicaments » [87].

Le Royaume-Uni passe en tête des ventes de statines devant la France, longtemps première. Elle est suivie par l'Espagne, l'Allemagne et l'Italie. Pourtant, les taux de décès liés à l'excès de cholestérol sont élevés au Royaume-Uni, 13,3% contre 6,4% en France. Dans les autres pays, le taux est de 15,1% pour l'Allemagne, 11,1% en Italie et 8,9% en Espagne.

Néanmoins, il faut faire attention à l'interprétation de ces résultats. Certaines variantes sont susceptibles de les influencer :

- les pays utilisent des dosages différents selon les statines et l'étude ne les prend pas en compte.
- cette étude ne prend pas en compte les ventes de produits pharmaceutiques ne passant pas par l'officine. Or, au Royaume-Uni, de nombreuses ventes se font dans un circuit hors officine.

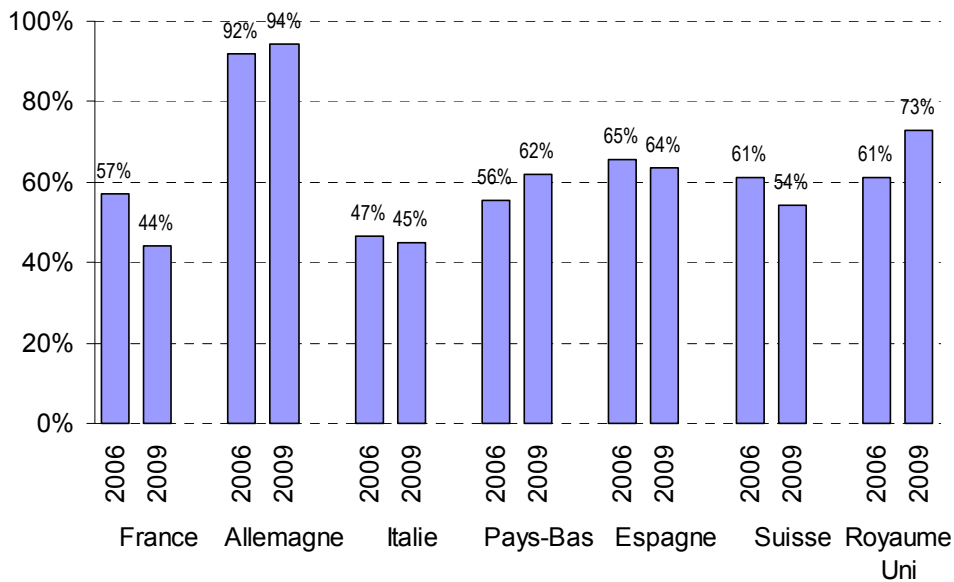
Dans une seconde étude, l'Assurance Maladie reprend les données de l'IMS-Health pour établir un bilan de la consommation médicamenteuse de différents pays entre 2006 et 2009. Elle étudie la France, l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas, l'Espagne, la Suisse et le Royaume-Uni. Nous avons vu précédemment la place importante de la France comme consommateur de statines. Cependant, l'écart avec les autres pays tend à diminuer. La croissance annuelle de 4,5 %, en termes de volumes consommés de statines, place la France en dernière place des 7 pays. L'Allemagne, l'Italie et l'Espagne ont les taux de croissance les plus élevés avec plus de 10 % d'évolution (graphique 7).



Source : Calculs CNAMTS sur source IMS-HEALTH 2009

Graphique 7 : Taux de croissance annuel moyen du nombre d'unités standards de statines consommées par habitant, 2006-2009. [88]

De plus, ces recherches révèlent le nombre de produits, de la classe thérapeutique des statines, présents sur le marché. Par exemple, lorsque l'Allemagne compte près de 120 produits en 2004, l'Espagne en compte 92, l'Italie et le Royaume-Uni 20 et la France 8 [86]. Cette différence est principalement due au nombre, plus ou moins important, de génériques disponibles. Par exemple, en France, nous avons vu apparaître les génériques très tard, en 2005. A la même période, en Allemagne, plus de 90% des prescriptions de statines étaient des génériques.



Source : Calculs CNAMTS sur source IMS-HEALTH 2009

Graphique 8 : Part des prescriptions en unités standards dans le répertoire générique des statines, 2006-2009. [87]

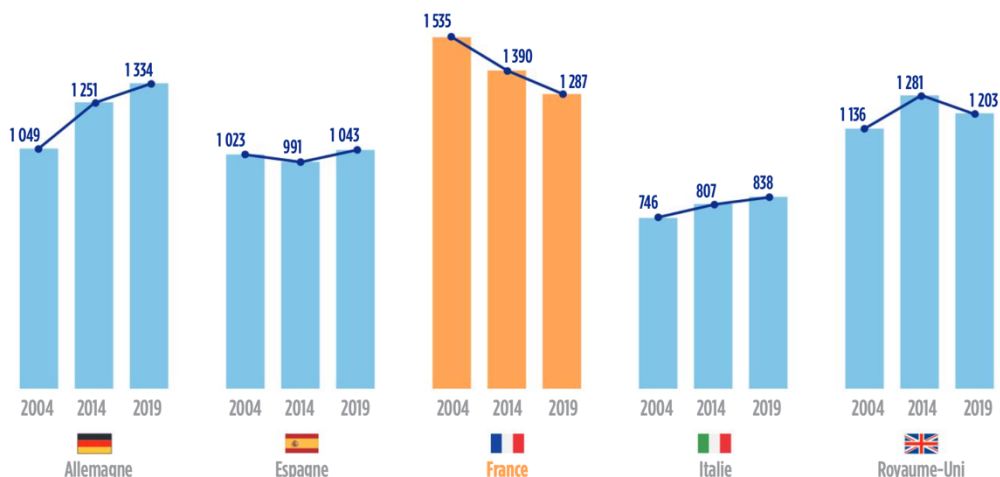
Les molécules n'ont pas la même prédominance selon les pays. En 2013, la rosuvastatine est très prescrite en France, derrière l'atorvastatine. Au contraire, au Royaume-Uni, elle représente seulement 3,9 % des volumes et 0,5 % en Allemagne. Par ailleurs, la simvastatine représente 68,5 % des volumes au Royaume-Uni, 82,5 % en Allemagne et seulement 16,4 % en France. [89]

Les statines constituent une part importante des dépenses sanitaires des pays. L'étude des cinq pays européens révèle les statines comme la plus importante des classes thérapeutiques en termes de part de marché. Par ailleurs, si le volume de consommation est en hausse, le prix moyen par unité standard est en baisse en Allemagne et en Espagne. [86]

76 ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS EN UNITÉ STANDARD* PAR HABITANT

(Marché ville - 2004-2014-2019)

Source : Etude "Consommation pharmaceutique dans les 5 grands pays européens", IQVIA pour le Leem



* Unité standard : unité commune aux différents dosages et présentations.

Graphique 9 : Évolution de la consommation de médicaments en unité standard par habitant (marché ville – 2004-2019). Données issues de l'IQVIA et graphique issu du Leem. [90]

Regardons, plus globalement, l'évolution de la consommation médicamenteuse totale dans les cinq pays étudiés précédemment (graphique 9). Une similarité est constatée entre la consommation médicamenteuse totale et celle des statines. Par exemple, au Royaume-Uni la consommation des statines a augmenté au même titre que la consommation médicamenteuse globale. Mais aussi, en Allemagne où la consommation augmente et passe devant celle de la France.

II.2.3. La consommation aux États-Unis :

Le marché pharmaceutique américain est, depuis de nombreuses années, le plus important au niveau mondial. Aujourd'hui encore, les États-Unis sont les plus gros consommateurs de médicaments et de statines.

En 2004, un rapport montre plus de 500 millions de prescriptions de statines depuis leur mise sur le marché [91]. En 2013, la société de statistiques Statista compare, aux États-Unis, les parts de marché des différentes statines selon le nombre de prescriptions. La simvastatine occupe la première place avec 36,4 % des parts du marché, l'atorvastatine 31 % et la pravastatine 14,5 %. [92]

II.3. Les différentes recommandations :

Chaque patient est unique et la mise en place d'un traitement exige une importante réflexion. Il faut évaluer la balance bénéfice-risque du traitement. Pour cela, des recommandations sont mises à jour régulièrement et orientent le médecin dans sa décision thérapeutique. Les données de la littérature scientifique permettent de les élaborer. Les différentes recommandations, françaises, européennes, américaines, suisses suivent les mêmes bases scientifiques. Par exemple, les directives européennes et américaines insistent sur trois principes :

- le suivi des règles hygiéno-diététiques,
- l'utilisation de médicaments chez des patients à haut risque cardiovasculaire,
- l'utilisation de statines pour réduire le taux de LDL-Cholestérol.

Cependant, les recommandations ne suivent pas uniquement les bases scientifiques. La culture du pays, la politique de santé publique ou l'efficacité du médicament les influencent. Par exemple, une des grandes nouveautés des recommandations américaines est la suppression de valeurs seuils de LDL-Cholestérol. Elles sont remplacées par deux options de traitement. La première préconise des statines de forte puissance pour atteindre 50% de réduction de LDL-cholestérol et la deuxième préconise des statines de puissance modérée pour obtenir une réduction de 30 à 49%. Au contraire, les recommandations européennes voient une nouvelle cible de LDL-Cholestérol apparaître et recensent trois niveaux à atteindre selon le risque cardiovasculaire du patient. Les recommandations européennes développent également deux nouveaux niveaux de risque : le risque modéré et le risque très élevé. [93][94]

Tableau 9 : Comparaison des recommandations européennes de l'EAS/ESC et des recommandations américaines de l'AHA/ACC. Tableau extrait de la revue médical Suisse [94].

	Caractéristiques des recommandations de l'EAS/ESC (2011)	Caractéristiques des recommandations de l'AHA/ACC (2013)
Stratification du risque	Gradation en 4 niveaux de risque avec, pour chaque niveau, une gradation dans l'intensité de traitement: bas (RB), modéré (RM), élevé (RE), très élevé (RTE)	Identification de 4 groupes (sans précision sur leurs risques relatifs) mais qui feront l'objet de 2 choix possibles de traitement
Algorithme d'identification des groupes à risque	1) Histoire personnelle de maladie cardiovasculaire? 2) Diabète ± autre(s) facteur(s) de risque ou lésion(s) d'organe? 3) Taux extrêmes de lipides (ou hypertension extrême)? 4) Calcul de SCORE?	1) Histoire personnelle de maladie cardiovasculaire? 2) Taux extrêmes de LDL-C (> 4,9 mmol/l / > 190 mg/dl)? 3) Diabète ± risque MASCV ≥ 7,5%? 4) Calcul de risque MASCV?
Stratification en prévention primaire	SCORE évaluant le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans	Pooled Cohort Equations évaluant le risque de maladie athérosclérotique cardiovasculaire à 10 ans séparément selon le sexe et la race
Variables dans le calcul du risque	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe, âge, tabagisme, pression artérielle systolique, cholestérol total • Avec multiplicateurs pour le taux de HDL-C et les antécédents familiaux • Accessoirement: les triglycérides, sédentarité, obésité... 	Race, sexe, âge, tabagisme, pression artérielle systolique (incluant un statut traité ou non), cholestérol total et HDL, diabète)
Niveau d'intensité de traitement du LDL-C	Trois niveaux pour les groupes à risque: <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C < 3 mmol/l (< 115 mg/dl, RM) • LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl, RE) • LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl, RTE) 	Deux options de traitement: <ul style="list-style-type: none"> • Statine de forte puissance: (rosuvastatine 20-40 mg ou atorvastatine 80 mg) • Statine de puissance modérée (les autres)
Autres cibles	Non HDL-C pour les risques élevés (< 3,4 mmol/l / < 130 mg/dl) et très élevés (< 2,6 mmol/l / < 100 mg/dl) Les taux de triglycérides et de HDL-C ne sont pas considérés comme cibles (mais comme facteurs de risque)	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune • Les taux de triglycérides et de HDL-C ne sont pas considérés comme cibles (seul le HDL-C est considéré comme facteur de risque)

En Suisse et en Angleterre, les recommandations sont plus strictes. Toutes les possibilités permettant de réduire les risques doivent être exploitées avant l'instauration d'un traitement. [95]

II.4. Conclusion

L'évolution des dépenses et de la consommation pharmaceutique est globalement en hausse dans la plupart des pays à haut revenu. Le marché américain est le plus important avec 47,5% du marché mondial et nous retrouvons, loin derrière, le marché européen [1]. Le marché pharmaceutique voit apparaître de nouveaux produits très coûteux jouant un rôle majeur dans la croissance des dépenses. Concernant les dépenses des hypocholestérolémiants, elles sont en légère diminution. Celle-ci est corrélée à l'expiration des brevets, dont le rôle est d'assurer l'exclusivité du princeps sur le marché. La majorité des molécules sont remplacées par des génériques, moins coûteux.

Au niveau européen, la France est en train de perdre sa réputation de premier pays consommateur de médicaments, principalement pour certaines classes thérapeutiques dont les statines. La consommation française est en baisse alors qu'elle reste stable ou augmente chez nos voisins européens. Par exemple, après les années 2000, les prescription d'hypolipémiants ont augmenté de 10% dans ces pays contre un peu moins de 5% en France. De plus, la France était un pays où les dépenses pharmaceutiques liées aux maladies cardiovasculaires étaient largement supérieures à celles relatives aux autres maladies. Cette

dépense a fortement diminué et c'est aujourd'hui le 5^{ème} poste des dépenses pharmaceutiques de l'Assurance Maladie [96]. La France est au 2^{ème} rang de la consommation des hypocholestérolémiants.

Cette partie nous fait prendre conscience de l'importante consommation des statines et va amener logiquement notre questionnement sur les effets provoqués chez les patients.

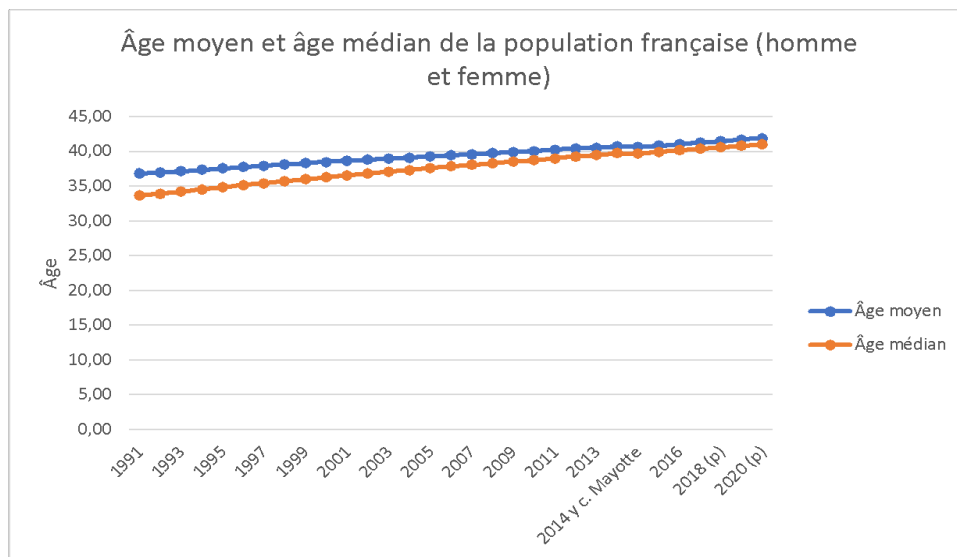
III. Causes et conséquences de la forte consommation des statines

III.1. Causes

III.1.1. Patient

III.1.1.1. Evolution de la population française

III.1.1.1.1. Une tendance à la hausse et au vieillissement



(p) : données provisoires arrêtées à fin 2019.

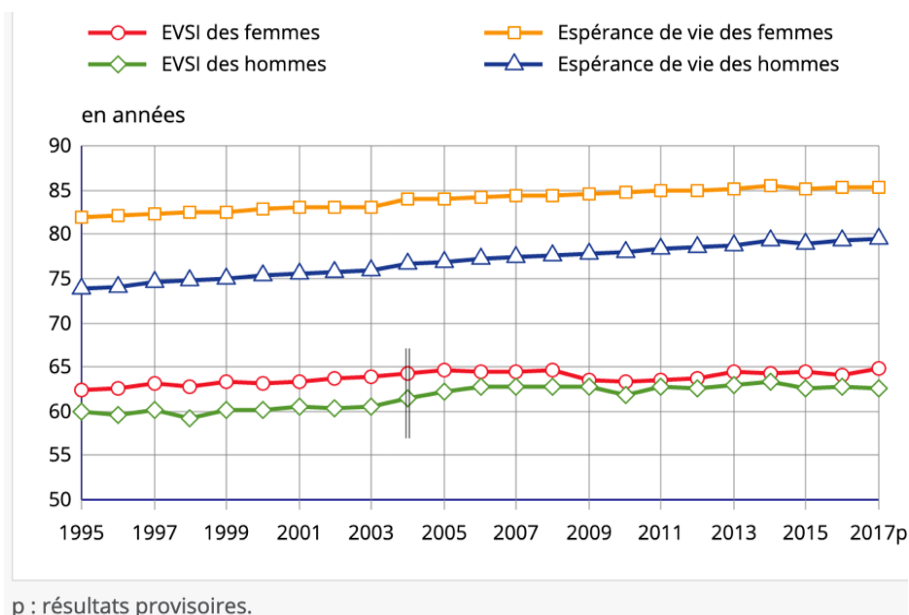
Graphique 10 : Evolution de l'âge moyen et médian de la population française de 1991 à aujourd'hui. Données issues de L'INSEE. [97]

La population générale ne cesse de croître en France et la tendance est au vieillissement de la population, l'âge moyen est passé de 36 ans dans les années 1990 à 42 en 2020. Dans la population française, les 20-59 ans dominent loin devant les autres classes d'âge. Cependant, leur taux est en train de diminuer contrairement à celui des plus de 60 ans [98].

Selon l'INSEE, le pourcentage de français de plus de 60 ans va connaître une hausse importante en 45 ans. Nous atteindrons 22,3 millions d'individus de plus de 60 ans en 2050 contre 12,6 millions en 2005. En 2050, une personne sur trois aura 60 ans ou plus et le pic devrait apparaître courant 2030. Le baby-boom des années 1940 à 1960 induit, aujourd'hui, une forte proportion de personnes âgées et sera responsable du pic de 2030. L'espérance de vie s'est allongée et atteint les 85,6 ans pour les femmes contre 79,7 chez les hommes [99]. Ce n'est pas sans conséquence : les personnes de plus de 65 ans consultent beaucoup plus et les motifs de consultations concernent, majoritairement, les maladies cardio-vasculaires [100]. En effet, une personne âgée développe rapidement et plus facilement des atteintes cardiovasculaires, l'âge étant un facteur de risque important.

Les avancées de la science nous font vivre plus longtemps mais pas toujours en meilleure santé. Le graphique ci-dessous démontre la différence entre l'espérance de vie et l'espérance de vie sans incapacité de 1995 à 2017. Il y a 15 ans d'écart entre l'espérance de vie sans incapacité des hommes et celle avec incapacités et cette différence est encore plus importante chez les femmes.

Au total, plus la population vieillit, plus l'incidence de certaines pathologies augmente, comme le nombre de médicaments prescrits : le graphique 5 montre bien une prédominance des plus de 60 ans chez les consommateurs de statines.



Graphique 11 : Espérance de vie et espérance de vie sans incapacité (EVSI) de 1995 à 2017 par sexe. Données issues de L'INSEE. [97]

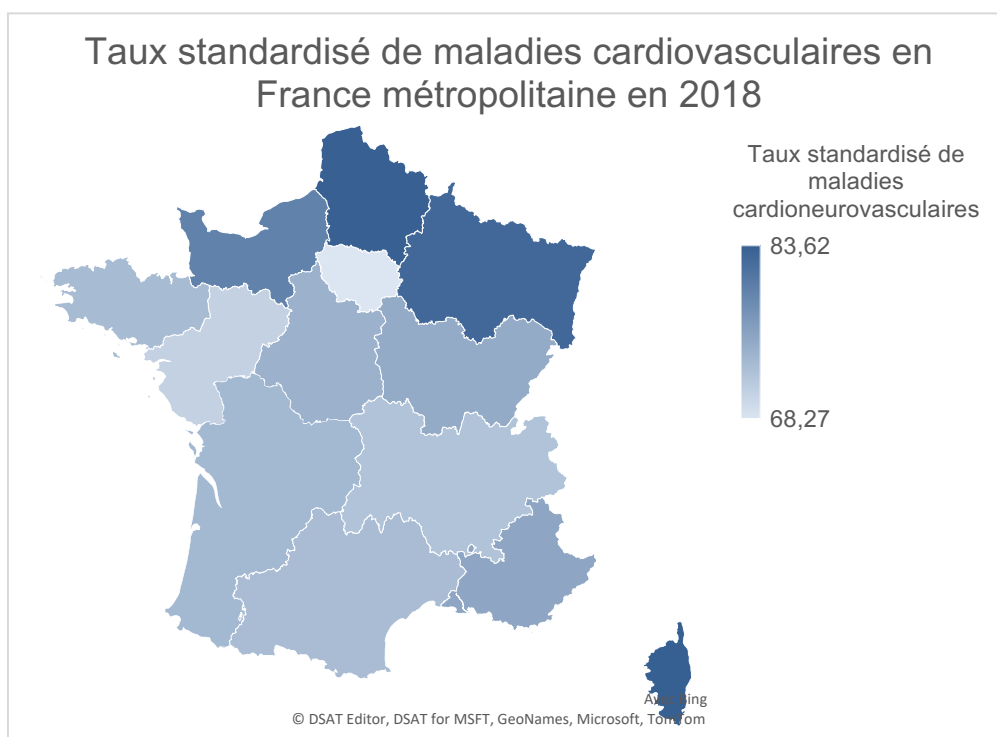
III.1.1.1.2. Les inégalités sociales et sanitaires

L'espérance de vie ne varie pas seulement en fonction du sexe mais aussi en fonction de la catégorie sociale. Les indicateurs de santé, tels que l'espérance de vie sans incapacité, la santé perçue ou l'adoption de comportements favorables à la santé se dégradent plus quand les catégories socio-professionnelles sont défavorisées. Par exemple, un cadre présente une expérience de vie sans incapacité supérieure à celle d'un ouvrier [139].

Nous connaissons déjà le rôle majeur de certains facteurs de risques dans les maladies cardiovasculaires et le manque de moyens, de connaissances et d'accès aux soins diminue les chances de modifier favorablement ces facteurs. Il existe une différence, dans les populations défavorisées, entre l'offre de soin et le besoin. Tout d'abord, elle se traduit par une méconnaissance du besoin de santé. Elle influence les comportements liés à la nutrition, l'activité physique, le tabac, l'alcool... Par exemple, la non-connaissance des aliments « bons » pour la santé ou des bénéfiques apportés, mais aussi l'absence de connaissance des méfaits de certaines substances (sel, sucre, tabac, alcool). Ensuite, elle se traduit par une offre sanitaire insuffisante. De nombreux déserts médicaux progressent dans les campagnes mais

aussi dans certains quartiers urbains et participent à l'isolement du patient, sur un plan sanitaire et social. Le dernier point concerne le renoncement économique, administratif ou psychosocial. L'économie est un frein majeur qui induit des inégalités de protection sociale et des inégalités de qualité de vie. Par exemple, adopter une alimentation saine, pratiquer une activité physique sont moins accessibles pour les patients les plus pauvres et dépendent de la « qualité » du quartier habité. Les démarches administratives, nécessaires pour certains soins, découragent un certain nombre de patients. [101]

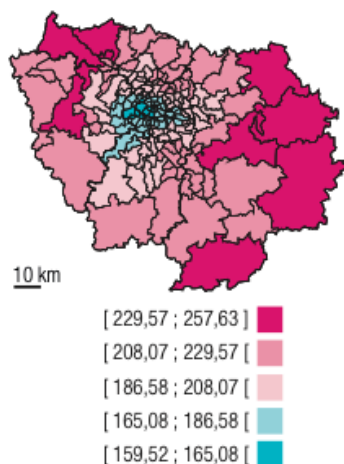
Les inégalités s'observent au niveau territorial. La carte ci-dessous expose les différents taux de mortalité de maladies cardiovasculaires selon les régions de France en 2018. Le Nord et le Grand-Est semblent particulièrement touchés contrairement à l'Île-de-France, l'Ouest ou certaines régions du sud de la France.



Graphique 12 : Taux standardisé de maladies cardiovasculaires en France Métropolitaine en 2018. Données issues de l'Inserm.[102]

Prenons l'exemple de l'Ile de France. C'est une région où la population fait partie des plus favorisée socialement (avec une mortalité inférieure à la normale) ; elle enregistre donc la mortalité cardiovasculaire la plus faible de France.

Maladies cardio-vasculaires



* Taux standardisé sur l'âge pour 100 000 habitants, selon la population de référence européenne (Revision of the European Standard Population, Eurostat 2013).

Sources • Certificats de décès (CépiDc) ; RP 2006 à 2012 (INSEE) ; exploitation FNORS.

Graphique 13: Taux standardisé de mortalité de maladies cardiovasculaires, 2006-2013 par cantons en Ile-de-France. Schéma extrait du rapport de 2017 de la Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS) [103]

Néanmoins, en regardant de plus près, il existe une inégalité de répartition des taux de mortalité cardiovasculaire, en Ile de France. Les taux varient selon la localisation. Les patients en meilleure santé cardiovasculaire se situent au cœur de Paris et la santé se dégrade dans les périphéries. Le même écart est observé selon la catégorie socioprofessionnelle, les plus aisés sont concentrés dans le centre. Au cœur de Paris et vers l'ouest, les revenus sont élevés et le taux de pauvreté est faible. Au contraire, au nord et à l'est, les inégalités sont plus marquées et les revenus plutôt bas. Au total, c'est au cœur de Paris que la richesse est la plus concentrée corrélant un taux de mortalité cardiovasculaire faible.

Concernant la région des Hauts-de-France, elle indique une surmortalité cardiovasculaire de 20,2% par rapport au reste de la France. C'est le taux le plus élevé de la France métropolitaine. La pauvreté est également particulièrement élevée et concerne près de 18,2% de ses habitants. [104]

Au contraire, les pays de la Loire sont classés au 3^e rang des régions les moins touchées par la mortalité cardiovasculaire. Elle est aussi connue pour son taux de pauvreté le plus faible de France : 10,88% de ses habitants. [105][104]

Cependant, les inégalités ne sont pas entièrement responsables de l'incidence de ces maladies. Par exemple, en Provence, la pauvreté est relativement élevée, avec des

différences selon les localisations, et pourtant la mortalité cardiovasculaire est l'une des plus faibles de France. [105][104]

III.1.1.1.3. Le surpoids et l'obésité

Un autre fléau touche la population française : l'augmentation du nombre de personnes en surpoids et en obésité. L'obésité est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires et le problème aujourd'hui, c'est sa progression constante. Selon l'INSERM, en 1980, la France enregistrait 6,1 % d'obèses contre près de 17% aujourd'hui [106]. L'obésité expose les patients à de nombreuses complications comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, hépatiques, rénales, des cancers ou les maladies respiratoires...

III.1.1.1.4. L'évolution des maladies cardiovasculaires

La principale cause de mortalité des patients de plus de 70 ans est liée aux maladies cardiovasculaires malgré leur diminution depuis les années 1940. D'après la HAS, « en 2017, 1,5 millions de personnes ont été prises en charge pour une maladie coronaire chronique dont 43% ont plus de 75 ans ». [64].

En France, la mortalité cardio-neurovasculaire est en baisse depuis de nombreuses années. Cependant, elle est encore responsable de 140 000 morts chaque année et l'évolution de la population française ne favorise pas cette baisse.

III.1.1.2. Comportement des patients

La société a un impact majeur sur nos habitudes de vie. Elle change et nous changeons avec elle, à travers des facteurs écologiques, sociologiques, technologiques et culturels. En effet, le développement de la technologie, du travail des femmes et l'augmentation du nombre d'activités extra-professionnelles ont conduit les français à réduire le temps consacré à certaines activités (la cuisine, l'activité physique). Influencés par la société de consommation, nos apports énergétiques augmentent contrairement aux dépenses. Les dépenses quotidiennes décroissent avec des modes de déplacement plus rapides et moins fatigants physiquement.

III.1.1.2.1. Comportement alimentaire des français

Le premier changement concerne les habitudes hygiéno-diététiques avec, principalement, l'alimentation. Au cours des cinquante dernières années, l'alimentation des français s'est transformée ainsi que tout le modèle alimentaire. Nous sommes passés d'une génération de « privation » à la génération « plateau télé » dans les années 2000 [107]. Le temps passé en cuisine est réduit et nous privilégions les produits transformés nécessitant peu de préparation. Le modèle alimentaire français disparaît, principalement chez les jeunes générations, ne respectant plus d'horaires fixes et laissant de côté le traditionnel menu équilibré (entrée-plat-dessert) [108][109]. D'autre part, la part du budget alimentaire baisse et les français préfèrent consommer plus mais des produits moins coûteux.

Les plats cuisinés ont augmenté de 17,1 kg/tête/an, 19,3 kg pour les jus de fruits et 14,9 kg pour les boissons sucrées. Au contraire, la consommation des fruits, légumes et viandes fraîches diminue respectivement de 8 kg, 12 kg et 11,1kg [110]. Concernant certaines substances nocives pour notre santé, principalement pour notre cœur, nous les retrouvons en quantités importantes dans les nouveaux produits que nous consommons (plats cuisinés). Par exemple, la consommation de sel et de sucre est beaucoup trop élevée.

Au total, les français mangent plus, moins bien et y consacrent moins de temps. L'obésité et le surpoids semblent se stabiliser mais à un taux trop élevé. Pourtant, une nouvelle notion sensibilise certains français : « *manger mieux pour vivre plus longtemps* ». Cette notion rassure mais elle démontre un énorme décalage entre les français. Les catégories socioprofessionnelles les plus pauvres voient leur consommation de produits frais décroître plus intensément et semble moins sensibilisées par la qualité préférant garantir la quantité et le prix. [109] [107]

D'autres indicateurs évoluent défavorablement : le comportement sédentaire des français. Leur activité physique était déjà insuffisante et ne cesse de se détériorer.

Depuis quelques années, ce sujet est au cœur des préoccupations du Gouvernement et des autorités de santé. Ils mettent en place de nombreuses actions, campagnes d'informations et des recommandations afin de sensibiliser et changer certaines habitudes, par exemple avec la mise en place du Nutri-Score permettant de déterminer la valeur nutritionnelle du produit.

III.1.1.2.2. Les addictions des français

Les méfaits de l'alcool et du tabac sont bien connus et pourtant les deux font partie des substances psychoactives les plus consommées en France. Leur consommation baisse mais les chiffres sont toujours trop importants. La France reste un pays connu pour sa grosse consommation d'alcool. La consommation moyenne d'un français de plus de 15 ans est égale à 11,7 litres par an et les consommateurs dépendants d'alcool sont le plus souvent des hommes. Quant au tabagisme, il s'est stabilisé dans les années 2000. Une étude récente montre qu'en 2019 trois français sur dix fument [111].

III.1.1.2.3. La santé mentale des français

Le Baromètre de santé de 2010 évoque l'évolution de la santé mentale des français. Le nombre de français dépressifs a triplé en trente ans et 5 à 8 % des français ont connu un épisode dépressif majeur.

D'autre part, la souffrance psychosociale au travail a une place primordiale. Le pourcentage de patients déclarant que le travail affecte leur santé avoisine les 38,5 % et le stress est la principale affection désignée. Les patients déclarent avoir de nombreux comportements compensateurs face à ce stress :

- 44,4 % mangent plus ,
- 78 % des fumeurs augmentent leur consommation de cigarettes,

- la consommation d'alcool augmente dans 3,6 % des cas.

Tous ces comportements participent à une dégradation de l'hygiène de vie et à une majoration des facteurs de risques cardiovasculaires des patients. Une notion a été mise en évidence en 2003 : *le job strain*. « Une forte demande psychologique alliée à une faible latitude crée une situation de job strain avec un risque cardiovasculaire et elle concerne principalement les salariés qui cumulent le plus de pénibilité physique et organisationnelle » [112].

Une étude révèle le facteur multiplicateur qui associe le job strain et certaines pathologies. Il multiplie entre 1,4 et 3,3 le risque de troubles anxieux et de dépression et entre 1,2 et 2,4 le risque de maladies cardiovasculaires [113].

III.1.1.2.4. Une forte consommation de médicaments

La forte consommation de statines est-elle exclusive ou concerne-t-elle d'autres classes de médicaments ?

La consommation médicamenteuse est évaluée selon différents critères. Le premier évalue la dépense de médicaments par habitant et par an. Il classe la France au deuxième rang mondial, en 2006, avec un montant de 537 \$ par habitant derrière les États-Unis avec 605 \$ [87]. La consommation est également illustrée par le poids du médicament dans le PIB national (tableau 10) et par la part des dépenses pharmaceutiques dans les dépenses publiques (18,4% en France contre moins de 15% chez les pays voisins européens). Ces critères confortent la place de la France en tant que gros consommateur.

Tableau 10 : Dépenses totales de produits pharmaceutiques en % du PIB en 2003. Source éco-santé OCDE 2005. [87]

	France	EU	Italie	Canada	Allemagne	Japon	Royaume-Uni
% des dépenses de produits pharmaceutiques/PIB	2,11	1,94	1,86	1,67	1,62	1,45	1,22

La forte consommation française peut aussi être démontrée par la relation entre la consultation médicale et le nombre de prescriptions. Selon le rapport de l'Assurance Maladie, les comportements européens sont très différents. Le nombre de consultations en Espagne, en Allemagne et en France est très proche. Pourtant, le nombre de médicaments consommés est significativement plus élevé en France et révèle un nombre plus important de prescriptions par consultation: 1,6 en France contre 1,2 en Allemagne et en Espagne. En effet, en France, 90 % des consultations aboutissent à une prescription médicamenteuse, nettement plus que la moyenne européenne. Les patients sont de plus en plus demandeurs en prescriptions médicamenteuses et les médecins ressentent une pression de leur part. Au total, ils sont 46 % d'entre eux à subir cette contrainte et déclarent devoir adapter leur comportement. Néanmoins, l'étude met en évidence un décalage entre les attentes « réelles » du patient et les attentes « supposées » par son médecin. Le médecin surestime très souvent les attentes médicamenteuses de son patient [114].

Au total, la France est un pays où la consommation globale de médicaments est élevée et aujourd'hui la situation n'a pas tellement changé [96]. Cette forte consommation peut, en partie, expliquer notre forte consommation de statines.

III.1.1.2.5. Le rôle du système de soins

Le remboursement d'un médicament influence largement la quantité vendue. Il suffit d'observer le comportement des patients à l'officine pour constater l'absence de connaissance des valeurs des boîtes de médicaments remboursées. En effet, la plupart ne se rendent pas compte des coûts de traitement et ne savent pas toujours comment trouver l'information. En France, les statines sont remboursées et ne nécessitent aucune avance de frais, à une exception près : le refus de substitution. L'organisation du système de soins français peut, en partie, expliquer la forte consommation de ces médicaments en comparaison avec d'autres pays.

Prenons l'exemple de l'Allemagne où les dépenses pharmaceutiques étaient très élevées jusqu'en 1990. L'Assurance Maladie prenait totalement en charge les dépenses pharmaceutiques. Pour réduire ce poids économique, les autorités ont mis en place des forfaits de remboursements par classe thérapeutique. Lorsque les frais du patient dépassent ce taux fixé selon la classe thérapeutique, il doit payer la différence. La même méthode a été adoptée au Pays-Bas et en Espagne. [115]

III.1.1.2.6. Un manque d'observance

L'observance est la capacité du patient à respecter précisément les règles de prescription. Cette capacité dépend de différents facteurs, dépendants ou non du malade. Les premières études sur l'observance des recommandations des maladies cardiovasculaires sont apparues au début des années 90. Elles portaient sur les exercices physiques préconisés [116]. Plus tardivement, se développe l'intérêt de l'observance par rapport aux traitements. Une étude observationnelle analyse l'observance des patients traités par statine en prévention primaire avec au moins trois facteurs de risques. Un pilulier électronique était mis à disposition afin d'évaluer l'observance. Au total, plus d'un quart d'entre eux ont déclaré améliorer leur observance avec l'utilisation du pilulier et 40 % ont interrompu au moins une fois leur traitement pendant deux jours consécutifs [117].

Une méta-analyse démontre une adhésion médiocre au traitement préventif cardiovasculaire [118]. En prévention primaire, l'observance au traitement est de 50 % contre 66 % en prévention secondaire et aucune différence n'est observée entre les classes médicamenteuses. De plus, un autre phénomène est observé, celui du « pill-fatigue », il décrit une diminution d'adhésion du patient au fil des années. L'étude de Benner appuie cette hypothèse où l'adhésion passe de 60 % les trois premiers mois à 26 % après 60 mois [119].

Le tableau ci-dessous (tableau 11) est extrait de la Revue Médicale Suisse et regroupe différentes études évaluant l'observance au traitement par statines. [119]

Tableau 11 : Adhésion au traitement par statines en prévention primaire et secondaire. [123]

Premier auteur	Année	Localisation	Population étudiée	Durée (mois)	Adhésion aux statines (%)	Biais	Conflits d'intérêts
Prévention primaire							
Jackevic us [120]	2002	Ontario	85020	24	25,4	Dispensation = prise de médicament	Non
Benner [119]	2002	New jersey	34501	60	26	Profil du patient (plus de 65 ans, plutôt féminin, revenu très modeste) Ne prend pas en compte la différence entre le défaut d'observance et l'interruption par le prescripteur	Non
Benner [119]	2002	New jersey	34501	3	60		
Prévention secondaire							
Jackevic us [120]	2002	Ontario	22379	24	40,1	Dispensation = prise de médicament	Non
Simpson [121]	2003	Canada	2970	12	79,7	Patients de plus de 65 ans	Non
Rodriguez [122]	2013	44 pays	25737	12	74,3	Basé sur l'auto-déclaration des patients et des médecins Une sous population seulement était éligible sur le suivi des 4 ans.	Non
				48	76,7		

Le tableau 11 confirme l'hypothèse d'une adhésion plus importante en prévention secondaire malgré son efficacité non négligeable. Une autre étude, effectuée sur une population sélectionnée au hasard dans des cabinets médicaux de généralistes, recense 38 % de patients déclarant oublier de prendre leur traitement. Parmi eux, un tiers l'oublie moins d'une fois par mois, 55 % au moins une fois par mois et 12 % une fois par semaine. [124]

La non-observance au traitement par statines est un problème sous-estimé. Ce traitement, ayant une action préventive, a des bénéfices difficilement perceptibles par le patient sauf lors d'analyses de sang. Ainsi, le patient ne réalise pas toujours son importance. Lorsque le patient a déjà eu un accident cardiovasculaire (prévention secondaire), il est beaucoup plus respectueux de la prescription. Lors d'une mauvaise observance, les bénéfices du traitement sont plus faibles et peuvent amener le prescripteur à augmenter la posologie.

III.1.2. Prescripteurs

En 2017, 19 millions d'actes de consultations ont abouti à une prescription de statine en France (hors DOM-TOM et Corse). Les prescriptions de statines proviennent, principalement, de consultations chez le médecin généraliste (93 %) et chez le cardiologue (7

%). Concernant les prescriptions des généralistes, 33 % étaient des préventions primaires contre 67 % des secondaires [65].

Une étude s'est intéressée à l'opinion des médecins sur cette classe pharmaceutique. Elle concerne un échantillon assez restreint de 19 praticiens. La plupart d'entre eux sont favorables à l'utilisation des statines reconnaissant une grande efficacité sur le cholestérol et sur les maladies cardiovasculaires. Ils sont 30 % à consulter un spécialiste lors de l'instauration du traitement et deux d'entre eux ont constaté un effet indésirable grave. Par ailleurs, ils abordent peu la notion de mises en place de mesures hygiéno-diététiques, un sur deux en parle en prévention primaire et aucun en prévention secondaire. [30]

Les médecins sont responsables du nombre de prescriptions de statines et donc de leur consommation. Nous avons vu précédemment la pression qu'ils pouvaient ressentir de la part des patients, les poussant à adapter leur comportement en prescrivant plus que nécessaire. Cependant, pour les statines c'est différent. Cette pression existe mais nous observons de plus en plus de patients, depuis les différentes polémiques, réticents à l'idée de prendre ce médicament. La majorité des médecins, de l'étude de FEMENIAS, essaye de convaincre ses patients sur l'importance de cette prise médicamenteuse.

III.1.3. L'influence industrielle

Certaines industries ont une influence majeure sur nos comportements au quotidien. Lorsque dans les années 50, le cholestérol est incriminé dans le développement de maladies cardiovasculaires, un nouveau marché apparaît et les industries s'en emparent. L'industrie pharmaceutique a ainsi développé une des classes médicamenteuses les plus vendues au monde tandis que l'industrie agro-alimentaire a construit un marché anti-cholestérol.

Au niveau mondial, l'industrie pharmaceutique joue un rôle majeur dans la santé. Elle recherche, développe, fabrique et met sur le marché de nouvelles molécules pharmaceutiques dans le but d'améliorer la santé. Cependant, les laboratoires sont avant tout des sociétés dont le but est, aussi, d'effectuer des profits. La balance entre profits et santé est très sensible et donne lieu à des dérives. La crédibilité de l'industrie pharmaceutique a été largement impactée au fil des années. Par exemple, la polémique autour du Médiator® est une affaire largement connue du grand public. Les laboratoires Servier auraient volontairement promu les propriétés hypolipémiantes et hypoglycémiantes de sa molécule alors que celle-ci a des propriétés anorexigènes dangereuses [125]. Cette affaire révèle le pouvoir de l'industrie pharmaceutique à tous les niveaux de la commercialisation. Les statines ne font pas exception à ce lobbying pharmaceutique. Dans la littérature scientifique, il existe de nombreuses études traitant de leur efficacité. Une thèse reprend celles qui se concentrent sur leur efficacité en prévention primaire et sa conclusion montre l'importance de ces industries sachant qu'elles financent une majorité des études : il faut donc les utiliser et les traiter avec prudence [85]. Sans remettre totalement en cause les bénéfices des statines, il faut bien reconnaître que les laboratoires pharmaceutiques ont sûrement joué un rôle important dans la forte consommation de cette classe.

L'industrie alimentaire a une influence sur les produits de notre alimentation. Par exemple, les phytostérols sont recommandés pour leurs propriétés hypocholestérolémiantes. Ils se retrouvent dans les graisses végétales (les margarines), les produits laitiers (yaourt) et les sauces condimentaires (la vinaigrette). Selon de nombreuses études, ils diminuent de 10% le

cholestérol de certains patients [126]. Par ailleurs, certains s'interrogent sur le risque associé à leur prise. Il existe peu de recherches à ce sujet mais celle-ci s'interrogent sur l'augmentation de la concentration plasmatique en phytostérols et le risque cardiovasculaire engendré [127][128]. Au final, l'ANSES dénonce leur utilisation et les évaluations européennes recommandent aux patients sous hypocholestérolémiants de consommer ces produits seulement sous surveillance médicale [129]. Pourtant, l'industrie agro-alimentaire n'a cessé de venter leur mérite par des slogans publicitaires, des publicités télévisées et des campagnes de communication.

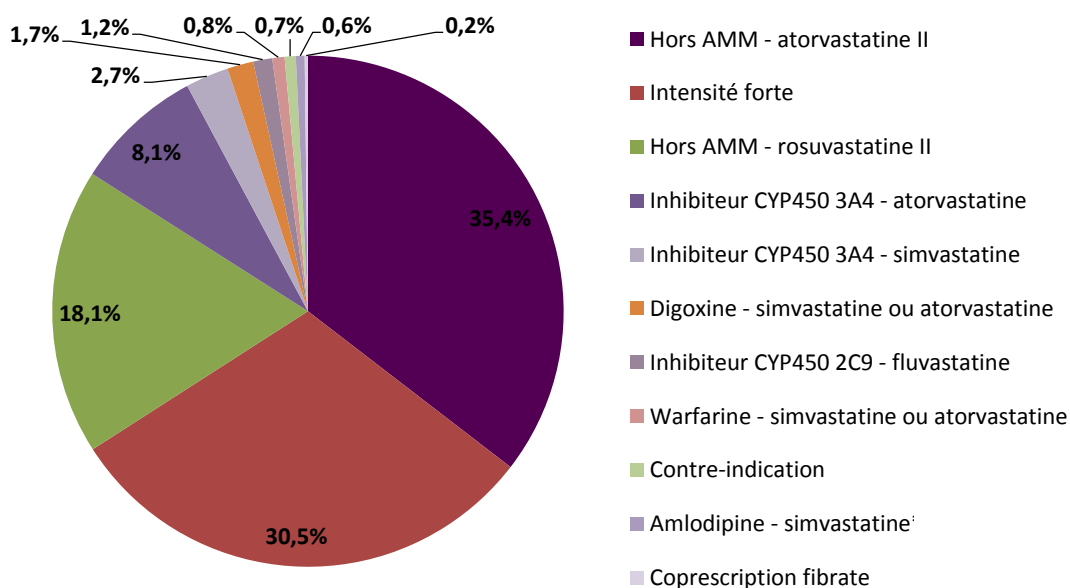
Enfin, la population mondiale devient adepte d'un nouveau mode de consommation alimentaire plus rapide, nécessitant moins de temps de préparation. Les plats cuisinés répondent parfaitement à cette demande et les industriels l'ont bien compris. Le marché des plats cuisinés a augmenté de 17 % en 10 ans et aujourd'hui, il représente 3 300 millions d'euros en France [130]. L'inconvénient de ces produits est la présence de sucre, de sel et de gras cachés, utilisés pour rehausser le goût.

III.2. Conséquences

III.2.1. Conséquences individuelles

III.2.1.1. Mésusage

De nombreuses conséquences individuelles sont issues de mésusages. Ces derniers sont nombreux : les prescriptions hors AMM, les statines aux posologies élevées, les interactions médicamenteuses et les contre-indications. Le diagramme ci-dessous reprend leur répartition.



Graphique 14 : Caractéristiques des mésusages des statines. [64]

II = prévention secondaire

Le principal mésusage concerne les prescriptions hors AMM d'atorvastatine et de rosuvastatine, les deux statines les plus prescrites. Cette prédominance ne se justifie pas. En effet, l'atorvastatine et la rosuvastatine n'ont aucune indication validée en prévention secondaire, pour laquelle aucune étude ne détermine leur efficacité. Les recommandations de la HAS rappellent que trois statines ont une AMM en prévention secondaire : fluvastatine, pravastatine et simvastatine [131].

De nombreuses contre-indications et interactions sont recensées chaque année. Elles sont connues et répertoriées dans le thésaurus de l'ANSM. Toutefois, les autorités sanitaires réalisent régulièrement des rapports à la suite d'évènements indésirables, de gravité variable [132]. Par exemple, en 2016, un cas de rhabdomyolyse grave associé à une insuffisance rénale aigüe a été recensé par la pharmacovigilance. Le patient était traité par de l'atorvastatine 80 mg et la suspicion d'ostéomyélite a induit la prescription d'acide fusidique. Celui-ci a été prescrit pendant un peu plus d'un mois avant de voir apparaître une myopathie. C'est l'interaction entre l'atorvastatine et de l'acide fusidique qui a provoqué l'évènement indésirable.

Nous avons vu précédemment que de nombreuses statines étaient prescrites à des doses trop élevées (le graphique 14 le confirme). Pourtant, des posologies élevées sont responsables d'une apparition plus fréquente d'effets indésirables. Les autorités sanitaires reconnaissent un risque accru d'atteinte musculaire chez les patients traités par la simvastatine à 80 mg. Cette dose doit être envisagée seulement chez certains patients [133]. Ainsi, les recommandations françaises définissent trois niveaux d'intensité selon les valeurs cibles à atteindre :

- Traitement par statines à faible intensité (baisse du LDL-C < 30 %) : fluvastatine 20 - 40 mg, pravastatine 10 -20 mg et simvastatine 10 mg
- Traitement par statines à intensité modérée (baisse du LDL-C > 30 %) : atorvastatine 10 - 20 mg, fluvastatine 80 mg, pravastatine 40 mg, simvastatine 20 - 40 mg, rosuvastatine 5 - 10 mg
- Traitement par statines à intensité forte (baisse du LDL-C > 50 %) : atorvastatine 40 - 80 mg, rosuvastatine 20 mg.

Il est important de ne pas sous-estimer ces mésusages, responsables d'apparition ou d'aggravation d'évènements indésirables et d'une mauvaise observance.

III.2.1.2. Personnes de plus de 80 ans : utilisation excessive

En 2018, 60,7 % des patients sous statines avaient plus de 80 ans. Cependant, l'ANSM déclare qu'après 80 ans, le rôle du cholestérol dans la mortalité cardiovasculaire est discutable et les études ne semblent pas montrer de lien significatif. Les recommandations actuelles, pour ces patients, sont les suivantes :

- Instaurer un traitement, en prévention primaire, n'est pas recommandé chez les personnes de plus de 80 ans.
- Les éléments justifiant la poursuite du traitement en prévention primaire sont : « le cumul des facteurs de risque et une bonne tolérance du traitement. »

- L'instauration du traitement en prévention secondaire se discute au cas par cas sachant qu'aucune donnée n'est présente dans la littérature scientifique.

A ce jour, il y a peu d'études sur le sujet. L'étude JUPITER et l'étude PROSPER prennent en compte des personnes de plus de 80 ans dans leurs recherches mais ils ne se limitent pas à cette classe d'âge [58][59]. Selon l'étude de Gover, le nombre d'années de vies sauvées chez la femme et l'homme, âgées de 70 ans à haut risque cardiovasculaire, est de 0,75 et 0,65. Il est de 0,43 chez l'homme de 70 ans à faible risque, contre 2,5 chez l'homme de 40 ans à faible risque et 4,65 si le risque est élevé [134]. Le bénéfice du traitement est beaucoup moins important chez les sujets âgés, remettant en doute le rapport bénéfice-risque de ces molécules. Pourtant, le nombre de prescriptions chez les patients de plus de 80 ans représentent 25% des dépenses liées aux statines pour l'Assurance Maladie. [135]

Au total, les patients de plus de 80 ans traités par une statine représentent une proportion non négligeable des consommateurs alors que le manque d'études ne permet pas d'établir des recommandations très claires. Les effets indésirables et les interactions médicamenteuses liés à cette classe peuvent avoir un impact plus important sur la qualité de vie de ces patients, plus fragiles. Il ne faut pas sous-estimer les conséquences de ce traitement chez eux. [136]

III.2.2. Conséquences en santé publique

III.2.2.1. Coût individuel

Les coûts individuels sont faciles à établir. En effet, la HAS a réalisé un tableau récapitulatif des coûts de traitement mensuel par statine. Le tableau indique clairement la différence de prix entre certaines molécules, la rosuvastatine étant la plus couteuse. La part importante des dépenses est, en partie, liée au choix des molécules. L'importante prescription de rosuvastatine engendre des coûts plus importants. De plus, c'est la seule dont le prix diffère selon le dosage : 8,39 € pour le dosage à 5 mg, 12,01 € pour celui à 10 mg et 15,31 € pour celui à 20 mg. Si le prescripteur prescrit une autre molécule générique à un patient sous rosuvastatine 20 mg, il réalise une économie de 93,96 € par an et par patient. De plus, l'économie augmente si elle concerne les princeps : le prix entre un princeps et son générique peut fortement varier. Le générique peut atteindre des prix allant jusqu'à 60 % de moins que la molécule de référence. Nous pouvons imaginer la perte financière engendrée par le retard de la généralisation des génériques, en France. Par exemple, la mise sur le marché du générique du CRESTOR® a permis de grosses économies. En effet, en 2015, le coût engendré par le CRESTOR® au cours d'une année, chez un patient, était de 91,8 € contre une vingtaine d'euros aujourd'hui, avec son générique [136].

Tableau 12 : Coût du traitement mensuel par statine, hors associations fixes. Données issues de l'assurance maladie en 2017. [137]

Coût de traitement mensuel par statine, hors associations fixes

Molécule	Nom commercial	Dosage	Coût de traitement mensuel*
Fluvastatine**	Fractal® / Lescol® et Génériques	Tous les dosages	6,43 €
Atorvastatine / Pravastatine / Simvastatine	Génériques	Tous les dosages	7,48 €
	Elisor® / Lodaless® / Tahor® / Vasten® / Zocor®	Tous les dosages	12,38 €
Rosuvastatine	Génériques	5 mg	8,39 €
		10 mg	12,01 €
		20 mg	15,31 €
	Crestor®	5 mg	15,56 €
		10 mg	21,12 €
		20 mg	25,88 €

Même si de nombreux efforts ont été effectués au niveau individuel, de nombreuses économies peuvent encore être réalisées.

III.2.2.2. Coût à l'échelle française et mondiale

En 2012, l'Assurance Maladie estimait à un peu plus d'un milliard d'euros le remboursement de cette classe thérapeutique [89]. La base de données de l'assurance Maladie nous a permis de calculer le montant en 2019, il s'élève à un peu moins de 500 millions d'euros (tableau 13). Les dépenses ont diminué de moitié contrairement au nombre de boîtes remboursées, qui reste relativement stable avec plus de 30 millions de boîtes. [2][136]

Tableau 13 : Données statistiques des remboursements de statines en 2019. Données extraites de l'open data de l'Assurance Maladie. [2]

Base de remboursement 2019	Nombre de boîtes remboursées 2019	Montant remboursé 2019
487 158 376 €	41 743 939	428 872 890 €

III.2.3. Conclusion

En France nous observons une forte consommation de statines. Celle-ci résulte d'une altération de la santé cardiovasculaire des Français, qui n'est pas optimale. La population a vieilli, les inégalités se sont accentuées et le pourcentage de personnes en surpoids a augmenté. Les Français sont de gros consommateurs de médicaments, toutes classes confondues et la relation directe entre la consultation et la prescription d'un médicament est entrée dans les mœurs. De plus, le système de soins français semble conforter l'utilisation excessive de médicaments.

Par ailleurs, la forte consommation est influencée par les industries. L'industrie pharmaceutique intervient à tous les niveaux de la commercialisation des thérapies. Leur but est de favoriser et d'influencer les ventes. La frontière entre rentabilité et règles éthiques est étroite laissant apparaître certaines dérives. Il n'est pas toujours facile, pour les professionnels de santé et les patients, de s'y retrouver. Cependant, l'industrie a une influence mondiale et ne peut pas expliquer, à elle seule, la forte consommation française.

Cette forte consommation n'est pas sans conséquences. Tout d'abord, elle se répercute sur la santé du patient. Les mésusages sont fréquents : les effets indésirables, les interactions avec d'autres substances, la sur-prescription chez les patients de plus de 80 ans et les prescriptions hors AMM. La gravité de ces événements varie en fonction du patient et l'impact peut être relativement lourd. L'évaluation du rapport bénéfice-risque est indispensable avant toute instauration de traitement. D'autre part, l'enjeu de santé publique est majeur face à cette consommation. Le coût engendré par ces traitements n'est pas négligeable et même si des efforts ont permis de les réduire, des économies doivent être effectuées.

Le problème est sérieux et le rôle des professionnels de santé essentiels. Nous allons voir comment l'implication du pharmacien va être déterminante dans le suivi des patients.

IV. Comment le pharmacien d'officine peut encadrer et conseiller au mieux l'utilisation des statines :

IV.1. Encadrer les premières prescriptions

Le pharmacien joue un rôle important lors de la première délivrance d'une statine. Il est nécessaire d'écartier un éventuel mésusage, qu'il provienne du patient ou de sa prescription. Pour cela, le pharmacien veille à la bonne compréhension du patient, au respect des règles hygiéno-diététiques, au respect des recommandations et l'analyse pharmaceutique écarte d'éventuelles interactions médicamenteuses.

IV.1.1. Encadrer la délivrance

IV.1.1.1. Objectifs thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques, en termes de taux de LDL-cholestérol, varient selon les facteurs de risque et sont répertoriés en catégorie de risque. Ainsi, selon les autorités sanitaires, les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- catégorie de risque faible : les concentrations de LDL-Cholestérol doivent être inférieures à 1,9 g/L,
- catégorie de risque modéré : les concentrations de LDL-Cholestérol doivent être inférieures à 1,3 g/L,
- catégorie de risque élevé : les concentrations de LDL-Cholestérol doivent être inférieures à 1,0 g/L,
- catégorie de risque très élevé : les concentrations de LDL-Cholestérol doivent être inférieures à 0,70 g/L.

En première intention, la prise en charge est la même pour les catégories de risque faible et modéré. Les patients devront modifier leur mode de vie avant toute instauration de traitement. Au contraire, lorsque le risque est élevé ou très élevé, la modification du mode de vie est mise en place en association avec la prise d'une statine. [71]

Lors du passage à la pharmacie d'un patient souffrant de troubles lipidiques, le pharmacien établit brièvement son profil et sa catégorie de risque. Il s'assure ainsi du respect des modifications du mode de vie avant l'instauration du traitement ou en association, selon la catégorie de risque.

IV.1.1.2. Analyse pharmaceutique

L'analyse pharmaceutique est l'examen pharmaceutique garantissant la sécurité du patient, avant la délivrance des médicaments. Le pharmacien vérifie l'absence d'interactions et de contre-indications sur l'ordonnance. Il tient compte des antécédents du patient et de la totalité de ses traitements.

IV.1.1.3. L'automédication

Les médecins sont moins sensibilisés aux interactions qui concernent les médicaments non soumis à une prescription médicale. Le pharmacien doit accentuer sa vigilance face à une demande d'automédication. Deux types de risques sont à écarter.

Le premier concerne les molécules interagissant directement avec les statines. Elles regroupent, principalement, les antiacides, les antisécrétoires, le charbon et le millepertuis. En effet, la co-administration du MAALOX® (antiacide) et de l'atorvastatine entraîne une diminution de 35 % de la concentration plasmatique d'atorvastatine [138]. Il est conseillé de prendre les antiacides et les antisécrétoires à distance des statines. La prise de millepertuis est fortement déconseillée, elle diminue l'efficacité des statines car le millepertuis est un inducteur enzymatique. Par ailleurs, une administration concomitante de levure de riz rouge et de statine fait aussi l'objet d'une interaction car les effets indésirables s'accumulent.

Le deuxième risque à écarter concerne la présence d'un effet indésirable, résultant de la prise de statine, masqué par un médicament d'automédication. Par exemple, le patient peut demander un antalgique afin de soulager une douleur musculaire. Il faut impérativement identifier ces effets, nécessitant une consultation médicale.

IV.1.2. Conseils hygiéno-diététiques

La modification des habitudes de vie est une nécessité chez les patients hypercholestérolémiant, même s'ils sont déjà traités par une statine. Les autorités sanitaires ont établi de nombreuses recommandations, elles concernent l'alimentation et les habitudes de vie.

IV.1.2.1. Les actions du pharmacien

Avant d'élaborer et de donner des conseils hygiéno-diététiques adaptés, le pharmacien doit se renseigner sur son patient. L'objectif est de comprendre ses habitudes de vie et ses habitudes alimentaires. C'est en prenant en compte le contexte global de sa vie que nous pouvons le comprendre et l'aider à fixer des objectifs atteignables. Pour cela, le pharmacien doit recueillir plusieurs informations [139]:

- Quelles sont les contraintes qui influencent son régime alimentaire ? (le lieu de résidence, les possibilités d'approvisionnement à proximité du domicile, l'activité professionnelle, le revenu, la disponibilité et le temps libre).
- Quelle est la culture du patient ? (sa croyance ou la pratique d'une religion et sa représentation de l'alimentation)
- Quels sont ses aliments préférés ?
- Quelle est l'influence de sa génération ? (en fonction de son âge, ses voyages, le ou les lieux de résidence, la restauration fréquentée...)

Nous pouvons ensuite prévoir les réactions du patient et anticiper les difficultés qu'il va rencontrer, le but étant de trouver un compromis entre le régime idéal et ses capacités.

Il est important d'anticiper ses difficultés car elles concernent un nombre important de nos patients. Une enquête révèle que les patients ressentent un besoin d'avoir des sources d'informations supplémentaires, pour 31 % d'entre eux. La majorité réclame des recettes pratiques, d'autres des rappels généraux, des livrets d'informations et une minorité souhaite des consultations dédiées [137]. Le pharmacien, par sa proximité avec le patient, a un rôle d'éducation et peut l'orienter vers les bonnes sources documentaires.

IV.1.2.2. Conseils nutritionnels

Une alimentation saine réduit les dyslipidémies, la tension artérielle, le poids et la glycémie. Cependant, améliorer son alimentation ne se limite pas à limiter certains aliments. Il faut rappeler l'importance de la rigueur nutritionnelle. Elle commence par le suivi des trois repas recommandés, à des horaires fixes : petit-déjeuner, déjeuner et dîner. Le grignotage doit impérativement être évité et l'eau a une importance capitale ; l'apport doit être au minimum d'1 L par jour.

En ce qui concerne les aliments, les recommandations alimentaires reposent sur quatre grands principes : [142]

- limiter l'apport d'acide gras saturés au profit des acides gras mono ou polyinsaturés,
- augmenter la consommation d'acides gras polyinsaturés oméga 3,
- augmenter la consommation de fibres,
- diminuer le cholestérol alimentaire.

Limiter l'apport en acide gras saturés au profit des acides gras mono ou polyinsaturés :

Certains lipides ou matières grasses ont une influence sur le cholestérol et sont à éviter. Plus précisément, c'est le type de matières grasses qui impacte notre taux de cholestérol. Pour comprendre ces notions, il faut d'abord expliquer au patient quels sont les différents acides gras de notre alimentation. Il en existe trois types : les acides gras saturés, les acides gras insaturés et les acides gras *trans*.

Les acides gras insaturés sont essentiels au fonctionnement de notre organisme, ils diminuent le taux de LDL-cholestérol. Parmi eux, on distingue les acides mono-insaturés et polyinsaturés : les mono-insaturés sont une source d'oméga 9 (l'huile d'olive et l'huile de colza) et les poly-insaturés sont une source d'oméga 6 et d'oméga 3 (poissons). Concernant les huiles, il est préférable de consommer de l'huile d'olive ou de l'huile de colza.

Les acides gras saturés ont tendance à favoriser le dépôt de cholestérol au niveau des artères et augmentent le taux de LDL-cholestérol. Ils proviennent en majorité des graisses animales mais certaines huiles végétales peuvent en contenir, comme par exemple, les huiles végétales tropicales dont l'huile de palme. Pour ceux provenant des graisses animales, ils sont retrouvés dans les produits laitiers (lait, beurre, fromage, crème), la viande et la charcuterie. Il est recommandé de consommer 3 à 4 portions de produits laitiers par jour en limitant le fromage et le beurre. La consommation de fromage ne doit pas dépasser les 30 grammes par jour et celle du beurre les 10 grammes par jour. Quant aux viandes, ce sont les viandes rouges qui contiennent les plus grandes quantités de graisses : il est préférable de consommer des

viandes plus maigres. Afin d'aider le patient au quotidien, le pharmacien peut donner quelques exemples plus concrets. Si le patient apprécie la viande et ne veut surtout pas s'en priver, nous pouvons lui conseillons de :

- consommer préférentiellement de la viande maigre (volailles, veau, agneau),
- d'enlever le gras avant et après la cuisson,
- d'utiliser du papier absorbant pour absorber le gras en fin de cuisson,
- cuisiner la viande sur une poêle antiadhésive afin de ne pas ajouter de matières grasses.

De plus, si le patient utilise régulièrement de la crème dans ses plats, il peut la remplacer par du lait ou du yaourt. Les amateurs de fromages orienteront leur choix vers des fromages moins caloriques et moins salés. Nous pouvons aussi lui rappeler que cuisiner à la vapeur ou dans de l'eau est un mode de cuisson moins gras.

Les acides gras *trans* ou les graisses hydrogénées sont les plus délétères, ils augmentent le taux de LDL-cholestérol, diminuent celui de HDL-cholestérol et donc favorisent le dépôt de plaques d'athéromes. Il faut essayer de les supprimer complètement de l'alimentation. Nous les retrouvons majoritairement dans les produits transformés par l'industrie, comme par exemple dans les soupes, les pâtisseries, les plats cuisinés, certaines pâtes à tarte. Aider les patients à lire l'étiquette du produit ne suffit pas toujours à éviter ces graisses. En effet, de nombreux industriels ne précisent pas si les graisses utilisées sont hydrogénées. Le plus simple est d'éviter de consommer ces produits.

Augmenter la consommation d'acides gras polyinsaturés oméga 3 :

Certains poissons sont riches en acide gras polyinsaturés, donc en oméga 3, très bons pour la santé. Il est recommandé de consommer du poisson au minimum deux fois par semaine dont au moins une fois du poisson gras. Rappelons que les poissons gras regroupent le thon, le saumon, le maquereau et la sardine.

Augmenter la consommation de fibres :

Deux types de fibres composent notre alimentation : les fibres solubles et les fibres insolubles. [140]

Les fibres solubles sont présentes dans les fruits et les légumes. Elles diminuent l'absorption intestinale du cholestérol. Les recommandations conseillent d'en consommer 5 à 6 portions par jour.

Concernant les fibres insolubles, nous les retrouvons dans les produits céréaliers. D'une part, elles ont un rôle important dans la prévention cardiovasculaire et d'autre part elles augmentent la satiété du patient. Il existe trois grands groupes [141] :

- le pain et les céréales : riz, pâtes, boulgour, blé...
- les légumineuses et légumes secs : haricots rouges et blancs, lentilles, pois chiches...
- les pommes de terre.

Concernant le pain, les recommandations varient selon la farine utilisée. La farine de type 55, retrouvée dans le pain blanc, les pâtes à pizzas et les viennoiseries, augmente l'indice glycémique. Au contraire, la farine de type 65 et plus, retrouvée dans le blé, l'épeautre et le seigle, est fortement recommandée. Il faut donc privilégier le pain et les céréales complètes ou semi-complètes. Si le patient est particulièrement gourmand et grignote quotidiennement, nous pouvons lui conseiller d'augmenter la part des produits céréaliers de son repas.

Diminuer le cholestérol alimentaire :

Le jaune d'œuf est l'aliment le plus riche en cholestérol. Il ne faut pas en consommer plus de deux par semaine. Les acides gras saturés évoqués précédents sont également très riches en cholestérol : le beurre, la crème, la charcuterie, le fromage, la pâtisserie... L'idéal est de limiter la consommation de cholestérol à 300 mg par jour : par exemple un œuf apporte en moyenne 300 mg de cholestérol. [108]

Ces quatre principes sont la base des recommandations alimentaires mais ils ne sont pas suffisants : nous pouvons aussi parler du sel.

Le sel :

La consommation de sel doit être restreinte, elle est beaucoup trop importante dans notre société où elle avoisine les 8 grammes journaliers alors que la recommandation est de 4 grammes par jour [142]. Cependant, diminuer sa consommation n'est pas si simple. Nos papilles gustatives s'habituent à sa présence. Pour la réduire, il est préférable d'abaisser graduellement la quantité de sel utilisée. Cependant, le sel n'est pas retrouvé exclusivement dans le sel de table. Il est « camouflé » dans certains aliments tels que les chips, les gâteaux apéros, la charcuterie, fromages, plats cuisinés et aussi dans le pain.

Tableau 14 : Les repères de consommation.

Aliments	Recommandations	Remarques
Fruits et légumes	Au moins cinq par jour	Cuit, cru, nature ou préparé, frais, surgelé ou en conserve.
Pain, céréales, pommes de terre et légumes secs	Pas de restriction	Favoriser les céréales complètes ou semi-complètes, varier au maximum.
Lait et produits laitiers	Trois / jour	Privilégier les fromages les moins gras et les moins salés.
Viandes, poissons et œuf	Une à deux fois / jour	Manger du poisson au moins deux fois par semaine. Limiter les viandes grasses.
Matières grasses ajoutées	A limiter	Préférer les huiles végétales et particulièrement l'huile d'olive et de colza. Limiter les graisses animales.
Produits sucrés	A limiter	Attention aux sucres cachés.
Boissons	L'eau à volonté	Limiter les boissons sucrées et alcoolisées.
Sel	4g/j	Limiter la charcuterie et le fromage (produits très salés).
Activité physique	30 min d'activité modérée / jour	Prendre les escaliers, marcher, faire du vélo

IV.1.2.3. Les régimes alimentaires

Certains régimes regroupent toutes les qualités nutritionnelles vues précédemment. Le modèle alimentaire réduisant le plus le cholestérol est le régime méditerranéen associé à une faible consommation de sel. La forte présence, dans ce régime, de légumineuses, de fruits, noix, d'huile d'olive et de légumes ainsi que le faible apport de viandes et d'alcool lui confère ses vertus [142][143].

Un autre régime a démontré son efficacité, c'est le modèle du régime Portfolio élaboré par des nutritionnistes canadiens. Il est basé sur deux principes :

- un régime pauvre en matières grasses et en cholestérol,
- un régime riche en aliments hypocholestérolémiants : les amandes, les stérols végétaux, les fibres solubles et les protéines de soja.

Des études ont conclu sur une diminution significative du taux de cholestérol chez les patients ayant adopté ce régime. [144]

IV.1.2.4. Conseils relatifs à l'hygiène de vie

Les recommandations précédentes ne suffisent pas, il faut y ajouter la pratique d'activité physique, la limitation de la consommation d'alcool et de tabac et le contrôle du poids.

L'activité physique agit directement sur le taux de cholestérol en augmentant le taux de HDL et améliore la métabolisation du cholestérol [145][146]. Les recommandations de la HAS (rapport février 2017) conseillent, au minimum, 150 min d'activité d'intensité modérée par semaine ou 75 min d'activité d'intensité élevée [147]. Ces recommandations doivent s'adapter à la volonté et aux capacités du patient. Les activités d'intensité modérée telles que la marche sont à privilégier chez la personne âgée.

Il est important de rappeler l'impact néfaste du tabac et de l'alcool. C'est pour cette raison que leur consommation doit être réduite au maximum. Le rôle du pharmacien est d'identifier les patients concernés par ces abus et les aider, selon leur volonté, à les réduire. Lorsque l'abus concerne le tabac, le pharmacien peut l'aider avec différents outils. Le test de Fagerstrom l'oriente et il peut délivrer des patchs et des pastilles de nicotine. Si ces actions sont insuffisantes, une consultation médicale est nécessaire.

Une fois toutes ces notions abordées, il ne faut pas les juger acquises et le pharmacien doit revenir dessus régulièrement, au comptoir.

IV.2. Un suivi rigoureux

Le but d'un suivi rigoureux est d'éviter la sortie du patient du système de soins et de lui assurer une aide en cas de doute. La surveillance est, d'une part, pharmacologique mais aussi clinique, biologique, nutritionnelle et psychologique.

IV.2.1. La surveillance de la dyslipidémie

Le suivi du patient est assuré par le médecin à travers les analyses biologiques et cliniques mais le pharmacien y participe aussi.

Concernant la **surveillance pharmacologique**, une analyse est nécessaire à chaque nouvelle prescription et délivrance. Le pharmacien vérifie le dosage de la statine prescrite et si celle-ci correspond bien à la délivrance. Une erreur de posologie impacte directement la tolérance du traitement. Il vérifie aussi les éventuelles interactions et contre-indications.

Concernant la **surveillance des signes cliniques**, le pharmacien doit être particulièrement attentif au discours du patient et à son attitude [148]. Une fatigue peut s'accompagner d'une faiblesse musculaire, d'une raideur et d'une modification de la démarche. Une crampe peut cacher une sensibilité musculaire. Devant l'apparition d'un de ces symptômes, le pharmacien doit prévenir le médecin afin d'ajuster la posologie ou la nature de la statine.

Concernant la **surveillance des signes biologiques**, elle recense : [148]

- Une surveillance lipidique : un bilan lipidique est effectué tous les trois mois jusqu'à atteindre l'objectif lipidique fixé, puis un bilan annuel est suffisant [149].
- Une surveillance musculaire : dosage des CPK si des symptômes musculaires apparaissent, une augmentation supérieure à 5 fois la normale impose l'arrêt temporaire du traitement.
- Une surveillance hépatique via le dosage des transaminases ASAT et ALAT ; une augmentation persistante supérieure à trois fois la normale impose l'arrêt du traitement. La surveillance hépatique est réalisée avant l'instauration ou le changement de dosage de la statine, 12 semaines après l'instauration du traitement et en cas de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique.

IV.2.2. La surveillance des règles hygiéno-diététiques

Dans un premier temps, la surveillance des règles hygiéno-diététiques se concentre sur la surveillance de de l'application des règles diététiques et l'évolution du poids. Le pharmacien peut s'appuyer d'un guide alimentaire pour suivre le comportement alimentaire de son patient. La perte de poids est un bon indicateur, elle induit une légère diminution de la cholestérolémie, une augmentation du HDL-Cholestérol et une diminution de 20% de l'hypertriglycéridémie. [108]

Dans un deuxième temps, la surveillance se focalise sur le respect des autres recommandations : l'arrêt du tabac et la pratique d'activité physique.

IV.2.3. Une surveillance individuelle

Une surveillance plus renforcée doit être mise en place dans les populations à risque : les personnes âgées, les insuffisants rénaux, hépatiques, diabétiques, hypothyroïdiens, ou chez les patients effectuant des efforts physiques intenses. Attention, chez les personnes âgées, le risque de dénutrition est plus important. Il ne faut pas leur imposer des restrictions

trop strictes notamment au niveau de l'apport en sel. De plus, la balance bénéfico-risque doit régulièrement être étudiée.

Par ailleurs, la santé mentale du patient fait partie des surveillances abordables à l'officine. Le pharmacien doit s'assurer que le patient accepte sa pathologie, accepte les règles hygiéno-diététiques sans trop de contrariété (qu'elles ne sont pas trop contraignantes au quotidien).

IV.3. Médecines alternatives et complémentaires

IV.3.1. Aromathérapie

L'aromathérapie utilise un mélange complexe de substances volatiles contenues dans les végétaux pour prévenir et soigner certaines maladies. Depuis quelques années, les recherches se sont penchées sur ses bénéfices dans les maladies chroniques.

Une des solutions est d'utiliser de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis verbenoniferum* ou romarin à verbénone. Elle est réputée pour ses propriétés de détoxification et de drainage hépatique et elle possède aussi des vertus hypolipémiantes. L'utilisation est simple : elle consiste à diluer une goutte dans une huile végétale en l'administrant sous la langue avant les trois repas, pendant 20 jours. Une semaine d'arrêt s'impose avant de réitérer cette cure aussi souvent que le patient le souhaite. Une étude conforte son activité hypolipémiante [150]. Elle a analysé les effets des deux composants du romarin à verbénone, l'acide rosmarinique et l'acide carnosique sur des rats diabétiques. Au bout de 15 semaines, les premières baisses du taux de cholestérol sont apparues, avec une diminution de 30 % provoquée par l'acide rosmarinique et 14% due à l'acide carnosique.

Par ailleurs, il apparaît qu'un cocktail d'huiles essentielles de *Rosmarinus officinalis verbenoniferum* (romarin à verbenone), *Helichrysum italicum* (hélécryse italienne), *Ledum groenlandicum* (lédon du Groenland), *Citrus aurantium* (petit grain bigarade) et de *Mentha piperita* (menthe poivrée) en quantités égales, permet d'obtenir une activité hypocholestérolémiante. [151]

Le Basilic Sacré ou *Ocimum sanctum* est, lui aussi, hypolipémiant. Une étude a testé ses vertus sur des rats, préalablement nourris avec un régime hypercholestérolémiant. Les rats sont traités par de l'huile essentielle d'*Ocimum sanctum* à 80 µL/kg. Après 7 semaines de traitement, le taux de cholestérol baisse significativement. Les résultats de l'étude montrent que les principaux composés de cette huile essentielle étaient les composés phénylpropanoïdes dont l'eugénol et le méthyleugénol et c'est l'eugénol qui semble être responsable de l'activité hypolipémiante. [152]

IV.3.2. Phytothérapie

De plus en plus d'études sont menées sur le lien entre la consommation d'ail et la diminution du taux de cholestérol. Une méta-analyse a repris les résultats de 39 essais, étudiant l'effet des préparations d'ail sur le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides [153]. Les résultats montrent une réduction significativement plus élevée, sur la réduction de cholestérol sérique, dans le groupe traité par l'ail par rapport

au placebo. De plus, l'étude démontre que l'ail présente aussi des bénéfices cardiovasculaires avec une diminution de la pression sanguine chez les hypertendus et une réduction de l'agrégation plaquettaire. Cependant, cette étude n'inclut pas les notions de dosage et de limite d'utilisation dans le temps, elle montre seulement qu'un minimum de deux mois de traitement est requis.

D'autres études suggèrent un lien entre la prise de curcumine et la diminution du taux de lipides sériques [154]. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour résoudre les incertitudes liées à la posologie, et à la fréquence d'administration.

IV.3.3. Compléments alimentaires

La levure de riz rouge est connue et utilisée en Chine depuis des siècles. Traditionnellement, elle est utilisée pour améliorer la digestion et la circulation sanguine. Cependant, depuis une quinzaine d'années, elle est conseillée pour ses vertus hypocholestérolémiantes démontrées par de nombreuses études [155][156]. La levure provient d'un champignon microscopique, *Monoascus purpureus*, cultivé sur du riz avant d'être séché et récolté. C'est une technique chinoise ancestrale.

La levure de riz rouge contient de la monacoline K, une molécule chimiquement identique à la lovastatine [157]. Dans de nombreux pays (l'Autriche, l'Allemagne, l'Espagne, la Grèce, le Portugal, le Canada et les États-Unis), la monacoline K, est commercialisée sous forme de médicaments. En France, elle est autorisée sur le marché sous forme de compléments alimentaires à la condition que la posologie recommandée de monacoline K ne dépasse pas les 10 mg/j. Les autorités sanitaires estiment qu'un apport quotidien de 10 mg de monacoline K aide à maintenir un taux normal de LDL-cholestérol. Au-delà de ce seuil, le complément alimentaire entre dans le domaine des médicaments. Malgré ces recommandations, une étude révèle en 2012 que deux compléments alimentaires du marché ne respectent pas les seuils imposés [158]. Le pharmacien doit donc rester vigilant.

Les effets indésirables recensés sont semblables à ceux observés avec les statines. D'un côté, il y a des effets plus ou moins graves avec troubles digestifs, fatigue, maux de tête, et d'autre part des effets plus graves tels que les troubles musculaires, nécessitant une consultation médicale immédiate. L'Anses recense 25 signalements bien documentés d'effets indésirables liés à la prise de ce complément, avec parmi eux une majorité d'atteintes musculaires et trois cas d'hépatite [159]. La similitude avec les statines ne s'arrête pas là et, est retrouvée dans les interactions médicamenteuses et les contre-indications. Finalement, la levure de riz rouge est déconseillée chez les patients de plus de 70 ans, chez les enfants, les patients souffrant de troubles musculaires, d'hypothyroïdie, d'insuffisance rénale, chez la femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer et aussi chez des patients ayant des problèmes hépatiques. De plus, il faut être prudent en la délivrant chez un patient pratiquant une activité physique régulière ou intense.

La levure de riz rouge a donc une efficacité largement reconnue mais nécessite une vigilance et des précautions d'utilisations tout aussi importantes que pour un médicament. [36][38][43]

IV.4. Exemples de cas de comptoir

IV.4.1. Monsieur X (Annexe 3)

Monsieur X se présente au comptoir de la pharmacie. Après des salutations cordiales et une vérification de la recevabilité de l'ordonnance, le pharmacien analyse l'ordonnance : un nouveau médicament est prescrit. Monsieur X se pose beaucoup de questions.

Monsieur X : « Monsieur le pharmacien, je suis perdu. Pouvez-vous m'aider à comprendre le rôle de tous mes médicaments ? ».

Le pharmacien acquiesce. Il sait que Monsieur X a eu, récemment, un infarctus du myocarde. Il comprend la difficulté que rencontre son patient et son incompréhension. Après avoir récupéré toutes les boîtes de médicaments, il les place sur le comptoir, prend son stylo et commence son explication.

Pharmacien : « Commençons par les médicaments prescrits dans le premier encadré, ils vont agir ensemble. Leur objectif est d'éviter un nouvel infarctus, ils agissent en prévention cardiovasculaire ».

Le pharmacien tend la boîte de nicorandil ADANCOR® à son patient.

Pharmacien : « Celle-là, agit en traitement de fond, elle est prescrite pour prévenir la crise d'angor. Je l'écris sur la boîte. »

Le pharmacien s'abstient de lui parler des effets secondaires d'ulcérations observés avec le nicorandil (ulcérations gastro-intestinales, de la peau ou des muqueuses), cela fait beaucoup d'informations pour aujourd'hui. Il abordera cette notion avec lui, la prochaine fois. Pour le moment, il se contente de lui rappeler qu'au moindre évènement indésirable, il doit venir lui en parler. Maintenant, il lui tend la boîte de trinitrine NATISPRAY®.

Pharmacien : « Celle-là, je pense que vous la connaissez bien, ils l'expliquent bien à l'hôpital. C'est celle que vous devez utiliser lorsque vous souffrez d'une douleur thoracique, due à une crise d'angor. Vous vous souvenez ? vous devez vous asseoir, pulvériser le produit sous la langue. Si au bout de quelques minutes (2 – 3 minutes), vous n'allez pas mieux, vous devez recommencer et si la douleur ne cesse pas, il faut appeler le SAMU. »

Monsieur X : « Je me souviens, mais je ne me souviens plus pourquoi je dois m'asseoir. »

Pharmacien : « Vous devez vous asseoir car ce médicament entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins. Vous risquez de faire une crise d'hypotension et, éventuellement, un malaise. Je vous conseille d'en parler à votre entourage, ils pourront vous aider si un jour cette situation se produit. Ensuite, nous avons l'ASPEGIC® ou acide acétylsalicylique en terme scientifique. »

Monsieur X est étonné lorsqu'il aperçoit la notion « Nourrisson » inscrite sur la boîte et le fait remarquer au pharmacien. Un léger sourire aux lèvres, le pharmacien le rassure.

Pharmacien : « Ne vous inquiétez pas, le médecin l'a prescrit justement pour sa faible posologie. Je vous explique, ce médicament à faible dose va empêcher les plaquettes de votre sang de s'agglomérer et donc la formation d'un caillot sanguin. Si la posologie était plus élevée, il n'aurait pas tout à fait le même mécanisme d'action dans le corps. Il agit aussi, en prévention d'infarctus du myocarde, je le note sur la boîte. Maintenant, il en reste deux. »

Le pharmacien tend la boîte de diltiazem ou BI-TILDIEM®.

Pharmacien : « Cette molécule va diminuer le travail du cœur pour moins le fatiguer et le ralentir. Puis, la dernière c'est la simvastatine. Elle diminue votre taux de cholestérol, donc elle permet d'éviter l'apparition de plaques d'athéromes et prévient les accidents cardiovasculaires. Je vous note « diminution du cholestérol » sur la boîte, pour vous aider à vous en souvenir. »

Monsieur X : « Oui, celle-là, je m'en souviens. C'est celle que je dois prendre le soir c'est bien ça ? »

Pharmacien : « C'est exact, cela optimise son efficacité. A présent, je vois que le médecin a prescrit deux nouveaux médicaments, dans le deuxième encadré :

- un myorelaxant contre les contractures musculaires : thiocolchicoside ou MIOREL®,
- un antidouleur de palier 1 : paracétamol ou DOLIPRANE®.

Vous souffrez de douleurs ? de douleurs musculaires ? »

Monsieur X : « Oui docteur, je me suis réveillé il y a quelques jours avec une énorme contraction dans le mollet. Je n'étais pas inquiet, ça arrive. Mais voyez-vous la douleur s'est accentuée. Ma femme a insisté pour que j'aille voir le médecin. Je n'avais pas envie, mais elle peut être très persuasive. Vous savez que mon médecin traitant est en vacances ? Je reviens de son cabinet où j'ai pu voir son remplaçant. Le pauvre, il est débordé, il m'a pris entre deux consultations. »

Pharmacien : « Décrivez-moi un peu mieux ces douleurs, comment sont-elles apparues exactement ? Disparaissent-elles dans la journée ? »

Monsieur X : « C'est simple, le premier signe a été une crampe. Qu'est-ce que ça fait mal une crampe... le problème c'est qu'elle ne passe pas. Selon le moment de la journée, la douleur est plus ou moins handicapante. Mais le soir la douleur revient, le pire c'est quand on me touche le mollet. C'est simple, je crie »

Pharmacien : « Et vous en avez parlé au médecin ? »

Monsieur X : « Oui, il a fait un bilan, il a dit qu'il allait me donner un médicament qui allait me soulager. C'est bien ce qu'il a fait ? Si la douleur persiste je dois retourner le voir. Pourquoi me posez-vous toutes ces questions ? Cela m'inquiète. »

Le pharmacien est perplexe.

Pharmacien : « Oui il vous a donné le décontractant musculaire. Ne vous inquiétez pas Monsieur X, bientôt la douleur aura disparu. Je vais appeler le médecin pour lui parler de votre traitement. Je vous explique, la simvastatine est un médicament très efficace, mais comme tout médicament, il existe des effets indésirables et le plus souvent ce sont des effets musculaires. »

Le pharmacien ne rentre pas dans le détail mais la situation est un peu plus complexe. En effet, le diltiazem est un inhibiteur du CYP3A4, il augmente la concentration des substrats de ce cytochrome. Et la simvastatine en fait justement partie. Cependant, la simvastatine est prescrite à une faible posologie, la survenue de rhabdomyolyse est peu probable. Mais les douleurs musculaires peuvent être dues à cette interaction.

Après avoir appelé le médecin, le pharmacien revient vers le patient.

Pharmacien : « Alors, j'ai pu avoir le médecin. Nous avons décidé de changer la simvastatine par une autre molécule de la même famille qui ne va pas interagir avec vos autres médicaments, cette molécule sera la pravastine, je vais vous la chercher.

Voilà, je vais vous donner ce médicament à la place. Ne vous inquiétez pas, je vais tout noter sur la boîte du médicament. Il se prend exactement de la même manière. Une dernière chose, vous voyez ces deux médicaments ? »

Il montre l'ASPEGIC® et l'ADANCOR®.

Pharmacien : « Pris ensemble, ils peuvent majorer l'apparition d'un ulcère. J'attire juste votre attention, au moindre saignement anormal, venez me voir, je vous dirai si une consultation médicale est nécessaire. »

Monsieur X : « Oh la la, ça fait beaucoup. Je ne suis pas forcément rassuré. »

Pharmacien : « Je sais bien, à la moindre interrogation vous savez que vous pouvez nous appeler. Mais ne vous inquiétez pas, vos médicaments sont très importants, il ne faut surtout pas négliger leur prise. Ils vous permettent d'éviter un nouvel accident cardiovasculaire. Nous sommes là pour nous assurer qu'aucun événement indésirable ne vienne perturber votre prise en charge. On change juste de statine afin d'écarter la responsabilité de l'ancienne, dans l'effet indésirable musculaire. Avez-vous d'autres questions ? »

Monsieur X : « Une dernière, oui. Avec cette molécule je ne peux pas avoir de troubles musculaires ? Et concernant la prise du médicament, rien ne change ? »

Pharmacien : « Très bonne question, le risque existe mais il est beaucoup plus faible. C'est l'association du diltiazem et de l'ancienne statine (simvastatine) qui induit cet événement indésirable. La nouvelle statine (pravastatine) n'interagit pas avec le diltiazem, le risque est beaucoup plus faible. Au niveau de la prise médicamenteuse, rien ne change. Tout est noté sur les boîtes des médicaments et sur l'ordonnance, vous ne pouvez pas vous tromper. »

En effet, la pravastatine n'est pas métabolisée au niveau du CYP3A4.

Monsieur X : « Ok, merci beaucoup Docteur. Bonne journée ».

Pharmacien : « Au revoir Monsieur X, je vous souhaite une belle journée aussi ».

IV.4.2. Monsieur B (Annexe 4)

Le patient, Monsieur B, arrive à l'officine ; la date du jour est le vendredi 1^{er} février 2019. Il s'agit d'un homme de 72 ans ; il est fumeur, ne présente pas de surpoids et a une alimentation plutôt équilibrée même s'il avoue un faible pour la charcuterie. Il souffre d'une hypertension artérielle traitée depuis plusieurs mois par le candesartan (antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II ; 1 comprimé à 16 mg le matin). Une légère sténose carotidienne a également été mise en évidence d'où la prescription de Kardegic® 75 mg (antiagrégant plaquettaire ; 1 sachet le midi).

Pendant le mois de février, une prise de sang prescrite par le médecin est effectuée. Elle révèle :

- Une faible insuffisance rénale : créatinine élevée, clairance faible, potassium élevé et acide urique élevé.

- Un taux élevé de cholestérol (2,18 g/L) qui résulte d'une élévation du LDL-C (les valeurs de HDL-C et triglycérides sont normales).

Que pouvons-nous déduire de ces données ?

Premièrement, l'insuffisance rénale est normale chez ce patient. Une insuffisance rénale légère chez un patient de 72 ans n'est pas inquiétante. De plus, le taux du cholestérol est certes élevé, mais nous ne connaissons pas les objectifs lipidiques du patient et conclure sur ces chiffres n'est pas évident. Chez ce patient, la surveillance du cholestérol est nécessaire car il est fumeur et présente une légère sténose carotidienne.

Puis, en **mai 2019**, le médecin modifie sa prescription. Le candesartan (16 mg) est associé à un diurétique thiazidique : l'hydrochlorothiazide (12,5 mg). Le candesartan ne devait pas être suffisant pour atteindre une valeur tensionnelle normale, d'où l'ajout de cette deuxième molécule.

En **janvier 2020**, soit 9 mois après la prescription de l'hydrochlorothiazide, une deuxième prise de sang est réalisée. Elle révèle :

- une aggravation de l'insuffisance rénale : clairance à 50 mL/mn/1,73,
- un taux de LDL-C augmenté: 1,63 g/L,
- un taux de cholestérol total augmenté : 2,43 g/L.

Aussi, le médecin décide en **janvier 2020**, d'ajouter une nouvelle molécule : la pravastatine, 20 mg le soir. Étant donné les facteurs de risque du patient et les valeurs de cholestérol, il semble « logique » d'instaurer un hypolipémiant en s'assurant du respect des règles hygiéno-diététiques.

Quelques mois plus tard, en **août 2020**, le patient revient à l'officine pour un renouvellement ; il a effectué un contrôle du bilan lipidique. Celui-ci montre un taux de LDL-C de 1,16 g/L et un taux de cholestérol total de 1,82 g/L. La pravastatine a donc, a priori, permis une nette diminution du cholestérol du patient.

En **décembre 2020**, le patient, qui est une personne très active pratiquant le jardinage et le bricolage régulièrement, se plaint de douleurs musculaires et d'une faiblesse dans les jambes. Le pharmacien lui dit que c'est peut-être un effet indésirable de la statine et lui conseille d'en parler à son médecin traitant ; en janvier 2021, celui-ci décide de remplacer la pravastatine par le fénofibrate. Le pharmacien attend de revoir son patient pour l'interroger sur l'évolution de ses douleurs musculaires, afin de savoir si la statine est incriminée dans l'apparition de cet effet indésirable.

Dans le cas présent, le problème est peut-être moins celui de la statine que celui du manque de suivi après l'instauration de l'hydrochlorothiazide, dont le but était la correction de l'hypertension artérielle. En effet, l'hydrochlorothiazide peut induire une hyperlipidémie qui est un effet indésirable fréquemment observé chez les patients traités par cette molécule. Le profil bénéfice-risque de l'hydrochlorothiazide, chez ce patient, peut être remis en cause. Il présentait déjà un taux un peu élevé de cholestérol et il s'agit d'une personne de 72 ans avec une fonction rénale encore satisfaisante mais susceptible de se dégrader, ce qui est d'ailleurs visible quelques mois après l'instauration de l'hydrochlorothiazide.

Le délai entre la mise en place de l'hydrochlorothiazide et le bilan lipidique est de 9 mois, ce qui est trop long. Un suivi biologique aurait dû intervenir plus tôt, dans les 3 mois après la première prescription de ce nouvel anti-hypertenseur. Il aurait été plus facile de conclure sur le lien éventuel entre la dyslipidémie et la prise d'hydrochlorothiazide. Ici, l'hypothèse d'une dyslipidémie secondaire, iatrogène, n'a pas été formulée et il s'en est suivi la prescription d'un nouveau médicament, la statine, afin de diminuer la cholestérolémie. Et cette statine est peut-être à l'origine d'un effet indésirable classique, les douleurs musculaires.

Au final, le patient a été mis sous fénofibrate pour remplacer la pravastatine mais il ne faut pas occulter le fait que le fibrate peut être, lui aussi, à l'origine d'effets musculaires. Le pharmacien pourrait échanger avec le médecin en lui faisant part de son hypothèse, celle d'une dyslipidémie secondaire à la prise d'hydrochlorothiazide. Une proposition d'antihypertenseur à associer au candesartan, pour remplacer le diurétique thiazidique, pourrait être un inhibiteur calcique de type dihydropyridine, d'autant plus que le patient souffre du syndrome de Raynaud dont il se plaint l'hiver. Un bilan lipidique serait alors à faire régulièrement pour voir si la cholestérolémie revient à une valeur habituelle pour ce patient.

IV.4.3. Madame S.K.

IV.4.3.1. Description du cas

Patiente :

- Madame S.K
- Âgée de 51 ans.
- Syndrome néphrotique, traité depuis **2008** par la ciclosporine.
- **2010** : hyperlipidémie et gingivopathie → diminution de la dose journalière de ciclosporine et prescription d'atorvastatine.
- **Janvier 2013** : cholestérol (4g/L), gingivite, douleurs musculaires et ciclosporinémie élevée.
- Traitement associé : amlodipine, furosémide, aspirine, carbonate de calcium.
- **Avril 2013** : disparition des douleurs musculaires, mais la gingivite a persisté encore quelques mois. Intervention d'un chirurgien-dentiste.

IV.4.3.2. Étude du cas

La ciclosporine est un immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine. Elle est indiquée dans les syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants. La patiente est traitée, depuis 2008, par cette molécule. La ciclosporine peut induire de nombreux effets indésirables, dont deux retrouvés chez cette patiente : l'hyperlipidémie et la gingivite. Ce sont des effets fréquemment retrouvés chez les patients traités par la ciclosporine. Afin de diminuer l'hyperlipidémie, la HAS recommande d'instaurer un traitement hypolipémiant. Le prescripteur respecte ces directives et prescrit de l'atorvastatine à sa patiente. La situation s'aggrave et trois ans plus tard, le cholestérol total a fortement augmenté (4 g/L), la gingivite a persisté, le taux de ciclosporine dans le sang est élevé et des douleurs musculaires apparaissent.

Comment une telle situation a pu se produire ?

La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4 et de la Pgp, elle inhibe le métabolisme de leur substrat. C'est ce mécanisme qui est responsable des événements indésirables apparus chez cette patiente. L'atorvastatine est un substrat du cytochrome CYP3A4 et de la Pgp. La ciclosporine a donc inhibé les enzymes métabolisant l'atorvastatine et l'atorvastatine s'est accumulée dans le sang. Rappelons que la concentration d'atorvastatine est augmentée de 6 à 10 fois en présence de ciclosporine [54].

Finalement, la concentration de ciclosporine étant toujours élevée, les effets indésirables (gingivite et hyperlipidémie) persistent et ne s'améliorent pas. De plus, l'augmentation de la concentration d'atorvastatine entraîne un nouvel effet indésirable musculaire.

Quelles sont les mesures à adopter ?

Dans un premier temps il faut diminuer la dose journalière de ciclosporine afin de réduire sa concentration plasmatique. Les effets indésirables tel que l'hyperlipidémie et la gingivite vont diminuer.

Dans un deuxième temps, pour prévenir le risque de rhabdomyolyse tout en diminuant le taux de cholestérol, il faut changer de statine. L'atorvastatine peut être remplacée par une autre statine, qui n'agit pas sur le cytochrome P450 3A4. Pour cette patiente, l'atorvastatine a été remplacée par la fluvastatine.

Aujourd'hui, le traitement de la patiente est stable et elle ne souffre plus de douleurs musculaires. Cependant, trois ans se sont écoulés entre la mise en place de la statine et la découverte des effets indésirables. Dans le cas présent, le médecin n'aurait pas dû prescrire l'atorvastatine chez cette patiente traitée par ciclosporine et le pharmacien aurait dû échanger avec le médecin quant à la pertinence de la statine choisie. De plus, l'instauration de la statine doit débiter par une faible posologie et l'augmentation doit être progressive selon la tolérance du patient. [160][161]

CONCLUSION

Ce travail avait pour objectif de faire un point sur les statines, leur intérêt dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, leur forte consommation et le rôle que doit jouer le pharmacien d'officine autour de la délivrance de ces médicaments.

En 2010, le TAHOR® et le CRESTOR® faisaient partie des cinq médicaments les plus vendus, en valeur, dans les officines françaises. Les bénéfices qu'ils apportent ont largement été démontrés mais les polémiques, survenues à partir de 2012, ont fait naître une défiance qui a amené un changement de comportement chez certains patients. Depuis, la consommation des statines observe une première décroissance, légère mais persistante. Néanmoins, les prescriptions restent importantes puisqu'elles concernent plus de 8 millions de patients [3].

Nous nous sommes interrogés sur l'impact d'une telle consommation de médicaments sachant que le vieillissement de la population, l'augmentation de patients sédentaires, en surpoids ou même obèses contribuent à augmenter le risque cardiovasculaire et donc le nombre de prescriptions. Les statines sont une classe médicamenteuse bien tolérée où les effets indésirables sont connus, réversibles et les contre-indications plutôt rares. Le risque apparaît dans deux cas : lorsque l'encadrement du patient est insuffisant et lorsque les prescriptions ne sont pas justifiées. C'est pour cette raison, qu'un suivi rigoureux et régulier du patient est primordial et un des acteurs clef de ce suivi est le pharmacien.

Ce sont ses connaissances scientifiques et sa proximité avec le patient, qui lui permettent de suivre son état de santé, d'écarter toute interaction médicamenteuse ou effet indésirable. Il peut aussi dans certains cas accompagner le patient vers des alternatives complémentaires plus douces, en complément du traitement médicamenteux.

Améliorer la prévention pourrait éviter de nombreux mésusages mais le monde de la santé ainsi que les patients commencent à peine à prendre conscience de l'importance de la prévention des accidents cardiovasculaires et par conséquent des dyslipidémies. La mise en place tardive des actions préventives dans les pharmacies a également été freinée par de multiples facteurs : le manque de moyens matériels, d'espace dans l'officine ou même d'effectifs. Mais aujourd'hui, alors que le système de santé est en train de se réformer en confiant encore plus de missions au pharmacien, le défi de ce dernier ne serait-il pas de devenir un acteur incontournable de la prévention ?

Pour cela, il peut agir sur plusieurs plans : s'assurer de la bonne compréhension des règles hygiéno-diététiques, améliorer le suivi tensionnel et le suivi glycémique des patients à l'officine, participer à des actions de coordination pluriprofessionnelle afin de mettre en place des stratégies thérapeutiques adaptées avec les autres professionnels de santé. Autant de missions passionnantes car il est certain que la prévention sera au cœur de la pharmacie de demain.

Références bibliographiques

- [1] S. Vaxelaire, « Bilan économique édition 2020 », 2020. Consulté le: janv. 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: www.leem.org.
- [2] « ameli.fr - Données statistiques ». <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/index.php> (consulté le nov. 27, 2020).
- [3] « ameli.fr - Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Séries labellisées ». <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-classe-atc/medic-am-labellise-2020.php> (consulté le nov. 17, 2020).
- [4] « HMG CoA reductase cholesterol statin cardiovasculaire steroid Enseignement et recherche Biochimie Universite Angers Emmanuel Jaspard biochimej ». <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/6HMGcoAreductase/1HMGcoAreductase.htm> (consulté le déc. 14, 2020).
- [5] P. Lustenberger et J. André, « le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes ». Consulté le: déc. 12, 2020. [En ligne]. Disponible sur: www.omniscience.fr.
- [6] N. Marcaud, « Que doit-on penser de la déprescription des statines ? », Thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, LIMOGES, 2020.
- [7] M. Miramond, « Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des dyslipidémies: de la sécurisation à l'accompagnement », Thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, GRENOBLE, 2012.
- [8] W. Hollander, « Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease », *Am J Cardiol*, vol. 38, n° 6, p. 786-800, nov. 1976.
- [9] C. Barau, S. Pons, B. Ghaleh, et F. Gueyffier, « Médicaments hypolipémiants », in *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire*, Elsevier, 2016, p. 189-196.
- [10] N. Mesnier, « Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose: contribution à l'étude des contraintes résiduelles », Thèse d'exercice, Faculté de science, GRENOBLE, 2011.
- [11] « Mécanismes de formation de la plaque d'athérome - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/25584/mecanismes-de-formation-de-la-plaque-d-atherome> (consulté le déc. 15, 2020).
- [12] B. Hansel et P. Giral, « Cholestérol alimentaire et morbi/mortalité cardiovasculaire », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 50, p. 202-208, sept. 2015.
- [13] F. D. Fuchs et P. K. Whelton, « High Blood Pressure and Cardiovascular Disease », *Hypertension*, vol. 75, n° 2, p. 289-292, févr. 2020.
- [14] « Memoire Online - Pharmacocinétique des probiotiques d'origine humaine - Amel Zadi ». https://www.memoireonline.com/11/13/7948/m_Pharmacocinetique-des-probiotiques-d-origine-humaine15.html (consulté le déc. 15, 2020).

- [15] Michel.C, « Les signes de l'AVC », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, nov. 03, 2020. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/les-signes-de-l-avc> (consulté le nov. 03, 2020).
- [16] « Les symptômes et les complications de l'artérite des jambes - EurekaSanté par VIDAL », *EurekaSanté*. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/arterite-jambes.html> (consulté le nov. 03, 2020).
- [17] S. Costantino, F. Paneni, et F. Cosentino, « Ageing, metabolism and cardiovascular disease », *J Physiol*, vol. 594, n° 8, p. 2061-2073, avr. 2016.
- [18] K. M. Anderson, W. P. Castelli, et D. Levy, « Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study », *JAMA*, vol. 257, n° 16, p. 2176-2180, avr. 1987.
- [19] M. Maqbool, M. E. Cooper, et K. A. M. Jandeleit-Dahm, « Cardiovascular Disease and Diabetic Kidney Disease », *Semin Nephrol*, vol. 38, n° 3, p. 217-232, mai 2018.
- [20] « Qu'est-ce que le risque cardiovasculaire ? », *Le risque cardiovasculaire et ses facteurs*, 2020. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/definition-facteurs-favorisants> (consulté le oct. 21, 2020).
- [21] D. Glovaci, W. Fan, et N. D. Wong, « Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease », *Curr Cardiol Rep*, vol. 21, n° 4, 04 2019.
- [22] F. Bragg *et al.*, « Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China », *JAMA*, vol. 317, n° 3, janv. 2017, Consulté le: oct. 22, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.19720>.
- [23] A. E. Taylor, D. C. Johnson, et H. Kazemi, « Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association », *Circulation*, vol. 86, n° 2, p. 699-702, août 1992.
- [24] « OMS | Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé », *WHO*. https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/fr/ (consulté le mars 03, 2021).
- [25] A. Ravera *et al.*, « Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health », *Nutrients*, vol. 8, n° 6, juin 2016.
- [26] J. T. Rehm, S. J. Bondy, C. T. Sempos, et C. V. Vuong, « Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality », *Am J Epidemiol*, vol. 146, n° 6, p. 495-501, sept. 1997.
- [27] P. E. Ronksley, S. E. Brien, B. J. Turner, K. J. Mukamal, et W. A. Ghali, « Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 342, févr. 2011.
- [28] M. Roerecke, J. Kaczorowski, S. W. Tobe, G. Gmel, O. S. M. Hasan, et J. Rehm, « The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis », *The Lancet Public Health*, vol. 2, n° 2, p. 108-120, févr. 2017.
- [29] J. H. O'Keefe, S. K. Bhatti, A. Bajwa, J. J. DiNicolantonio, et C. J. Lavie, « Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy », *Mayo Clin Proc*, vol. 89, n° 3, mars 2014.

- [30] J.-B. Femenias, « Impact des médias sur la prescription des statines en médecine générale dans le département des Alpes-Maritimes ».
- [31] J. L. Schlienger, « L'édifiante histoire du cholestérol : de la pierre de fiel au récepteur aux LDL », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/695228/ledifiante-histoire-du-cholesterol-de-la-pierre-d> (consulté le nov. 05, 2020).
- [32] Netgen, « Justice pour les statines : les dernières données efficacité-innocuité », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-532/Justice-pour-les-statines-les-dernieres-donnees-efficacite-innocuite> (consulté le oct. 14, 2020).
- [33] M. Farnier, « Histoire des statines », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 7, n° 5, oct. 2013, Consulté le: nov. 05, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255713705297>.
- [34] « ameli.fr - Open Data - Médicaments - Open Médic ». http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php#Open_STATINES (consulté le oct. 15, 2020).
- [35] « Histoire des statines - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255713705297> (consulté le févr. 24, 2021).
- [36] « Levure de riz rouge - Complément alimentaire », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/> (consulté le déc. 23, 2020).
- [37] PubChem, « Lovastatin ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/53232> (consulté le janv. 06, 2021).
- [38] L. F. Forster *et al.*, « Influence of atorvastatin and simvastatin on apolipoprotein B metabolism in moderate combined hyperlipidemic subjects with low VLDL and LDL fractional clearance rates », *Atherosclerosis*, vol. 164, n° 1, sept. 2002.
- [39] P. Duriez, « Mécanismes d'action des statines et des fibrates », *Therapies*, vol. 58, n° 1, p. 5-14, janv. 2003.
- [40] C. Sirtori, « The pharmacology of statins. », *Pharmacological research*, 2014, doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.
- [41] E. DELVALLEE, « Effets pléiotropes et perspectives thérapeutiques des statines dans le domaine cardiovasculaire », Thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, Université de LORRAINE, 2012.
- [42] M. Farnier, « Histoire des statines », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 7, n° 5, p. 407-412, oct. 2013.
- [43] sébastien faure, « statines: fiche pharmacothérapeutique pratique », *Actualités Pharmaceutiques*, n° 504, 2011.
- [44] Netgen, « Statines et effets indésirables musculaires », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-239/Statines-et-effets-indesirables-musculaires> (consulté le nov. 06, 2020).
- [45] A. Boulanger-Piette *et al.*, « L'intolérance musculaire aux statines », *Statin intolerance and associated muscular dysfunctions*, 2015, Consulté le: oct. 14, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/8773>.

- [46] G. B. J. Mancini *et al.*, « Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Working Group Consensus Update », *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 29, n° 12, déc. 2013, Consulté le: nov. 06, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X13014712>.
- [47] A. Khelfi, M. Azzouz, R. Abtroun, M. Reggabi, et B. Alamir, « Mécanismes d'action directs mis en jeu dans les myopathies toxiques », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 75, n° 5, sept. 2017, Consulté le: nov. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450917300305>.
- [48] A. Bonifacio, G. M. Sanvee, J. Bouitbir, et S. Krähenbühl, « The AKT/mTOR signaling pathway plays a key role in statin-induced myotoxicity », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, vol. 1853, n° 8, août 2015, Consulté le: nov. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488915001299>.
- [49] S. Matzno *et al.*, « Statin-induced apoptosis linked with membrane farnesylated Ras small G protein depletion, rather than geranylated Rho protein », *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 57, n° 11, p. 1475-1484, 2005.
- [50] P. Sirvent, J. Mercier, et A. Lacampagne, « New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity », *Curr Opin Pharmacol*, vol. 8, n° 3, juin 2008.
- [51] « Les effets secondaires musculaires des statines ». <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Les-effets-secondaires-musculaires-des-statines> (consulté le nov. 09, 2020).
- [52] A. Kashani *et al.*, « Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials », *Circulation*, vol. 114, n° 25, p. 2788-2797, déc. 2006.
- [53] « Statines: fiche pharmacothérapeutique pratique, Sébastien Faure.pdf ». .
- [54] M. A. Hanane, « Analyse d'une étude prospective sur les effets indésirables des inhibiteurs de l'HMG CoA reductase réalisée dans une officine versus cas rapportés et revues bibliographiques », Thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, GRENOBLE, 2011.
- [55] J. F. Rahier, J. Rahier, I. Leclercq, et A. P. Geubel, « Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report », *Acta Gastroenterol Belg*, vol. 71, n° 3, p. 318-320, sept. 2008.
- [56] R. G. Batey et M. Harvey, « Cholestasis associated with the use of pravastatin sodium », *Med J Aust*, vol. 176, n° 11, juin 2002.
- [57] N. Sattar *et al.*, « Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials », *Lancet*, vol. 375, n° 9716, p. 735-742, févr. 2010.
- [58] P. M. Ridker *et al.*, « Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein », *N Engl J Med*, vol. 359, n° 21, p. 565-571, nov. 2008.
- [59] J. Shepherd *et al.*, « Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial », *Lancet*, vol. 360, n° 9346, p. 1623-1630, nov. 2002.
- [60] D. Preiss *et al.*, « Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis », *JAMA*, vol. 305, n° 24, p. 2556-2564, juin 2011.

- [61] D. I. Swerdlow *et al.*, « HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials », *The Lancet*, vol. 385, n° 9965, p. 351-361, janv. 2015.
- [62] « Variations du métabolisme hépatique des médicaments ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/102-variations-du-metabolisme-hepatique-des-medicaments> (consulté le nov. 10, 2020).
- [63] « HUG.pdf ». https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf (consulté le oct. 18, 2020).
- [64] « PPI_Statines_EBorne_JournéeOMEDIT_version du 12112018.pdf ». https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-11/8.%20PPI_Statines_EBorne_Journ%C3%A9eOMEDIT_version%20du%2012112018.pdf (consulté le oct. 16, 2020).
- [65] « Accueil - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (consulté le oct. 20, 2020).
- [66] « Fibrates ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fibrates> (consulté le oct. 20, 2020).
- [67] « Cholestérol et statines – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps ». <http://www.academie-medecine.fr/cholesterol-et-statines-2/> (consulté le nov. 12, 2020).
- [68] CORVOL, MENARD, BACH, « Risque cardiovasculaire, cholestérol et statines », 2013. Consulté le: nov. 12, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/communique-3/>.
- [69] E. LE FLOCH, « LESCOL®, les derniers souffles d'un produit promu? », Thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, Nantes, 2008.
- [70] « Assurance maladie: Demande d'accord préalable de la Rosuvastatine_et_Ezetimibe.pdf ». Consulté le: oct. 15, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rosuvastatine_et_Ezetimibe.pdf.
- [71] F. Pillon, « Prise en charge des dyslipidémies, nouvelles recommandations », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 57, n° 577, p. 36-40, juin 2018.
- [72] « Dyslipidemie_-_AFSSAPS_2005.pdf ». Consulté le: nov. 13, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://nice.cngc.fr/IMG/pdf/Dyslipidemie_-_AFSSAPS_2005.pdf.
- [73] « DP_Statines_vdef.pdf ». Consulté le: oct. 15, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Statines_vdef.pdf.
- [74] M. Andréjak, V. Gras, Z. A. Massy, et J. Caron, « [Adverse effects of statins] », *Thérapie*, vol. 58, n° 1, p. 77-83, févr. 2003.
- [75] A. Neumann, G. Maura, A. Weill, P. Ricordeau, F. Alla, et H. Allemand, « Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 23, n° 3, p. 240-250, 2014.

- [76] « SIMVASTATINE MYLAN - EurekaSanté par VIDAL », *EurekaSanté*. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1749-SIMVASTATINE-MYLAN.html> (consulté le nov. 17, 2020).
- [77] « ROSUVASTATINE BIOGARAN - EurekaSanté par VIDAL », *EurekaSanté*. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6175-ROSUVASTATINE-BIOGARAN.html> (consulté le nov. 17, 2020).
- [78] « ATORVASTATINE MYLAN - EurekaSanté par VIDAL », *EurekaSanté*. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5416-ATORVASTATINE-MYLAN.html> (consulté le nov. 17, 2020).
- [79] « Liste des classes ATC : informations, médicaments associés et statistiques de dépenses – L’observatoire du médicament ». <https://observatoiremedicament.cyrilcoquilleau.com/atc> (consulté le nov. 24, 2020).
- [80] S. A, « Evaluation of the impact of the recent controversy over statins in France: the EVANS study. », *Arch Cardiovasc Dis*, vol. 106, n° 10, p. 511-516, sept. 2013.
- [81] J. Bezin *et al.*, « Impact of a public media event on the use of statins in the French population », *Arch Cardiovasc Dis*, vol. 110, n° 2, p. 91-98, févr. 2017.
- [82] « ameli.fr - Fiches par pathologie ». <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/fiches-par-pathologie/traitements-du-risque-vasculaire.php> (consulté le nov. 17, 2020).
- [83] « L’état de santé de la population en France en 2017. Drees et santé publique ». Consulté le: oct. 16, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>.
- [84] « Rapport Flajolet de solidarités-santé.gouv.pdf ». Consulté le: nov. 03, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>.
- [85] L. Severine, « INTERET DES STATINES EN PREVENTION PRIMAIRE Preuves et Incertitudes », Thèse d’exercice, Faculté de mécanique, Lyon, 2016.
- [86] P. Clerc et V. Podevin, « Le marché des statines dans cinq pays européens, structure et évolution en 2004 », 2004.
- [87] « Leem.org.pdf ». https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/discours/53_1098.pdf (consulté le oct. 14, 2020).
- [88] « Consommation médicaments en Europe », Assurance maladie, 2011. [En ligne]. Disponible sur: www.ameli.fr.
- [89] « Usage des statines: une structure de consommation à améliorer, un potentiel d’économies majeur pour le système de soins », l’assurance maladie, mai 2013. Consulté le: oct. 15, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/29052013_DP_Usage_statines_mai_2013_vdef.pdf.
- [90] « Consommation : répartition et financement ». <https://www.leem.org/consommation-repartition-et-financement> (consulté le nov. 23, 2020).

- [91] J. DESMEULES, « Inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase: un choix fondé sur des faits », 2004. Consulté le: janv. 25, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hug-ge.ch>.
- [92] R. Bigueur, « Prix et accès au marché en France et aux Etats-Unis: Etudes de cas stratégiques pour les industriels du médicament », Thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, Lyon, 2018.
- [93] « STATINES : PEUT-ON OU DOIT-ON APPLIQUER LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS AMÉRICAINES AUX PATIENTS EUROPÉENS, NOTAMMENT FRANÇAIS ? - ProQuest ». <https://search.proquest.com/openview/973d0771dabdff2cbce5d9186e18a762/1?pq-origsite=gscholar&cbl=276223> (consulté le nov. 19, 2020).
- [94] R. P. Radermecker, « Traitement des dyslipidémies en 2014: recommandations européennes versus américaines », *Revue Médicale Suisse*, vol. 10, p. 4, 2014.
- [95] « OECD: communiqué de presse sur l'usage des statines », 2014, Consulté le: oct. 16, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.oecd.org/fr/presse/archives/34966989.pdf>.
- [96] C. Le Galès, « Évolution, déterminants et régulation des dépenses de médicaments en France », *Med Sci (Paris)*, vol. 34, n° 1, p. 83-86, janv. 2018.
- [97] F. Meslé, « Allongement de la vie et évolution des pathologies », *Gerontologie et société*, vol. 27 / n° 108, n° 1, p. 15-34, 2004.
- [98] « Population par âge - Tableaux de l'économie française | Insee ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291> (consulté le déc. 01, 2020).
- [99] « Espérance de vie - Mortalité - Tableaux de l'économie française | Insee ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291> (consulté le déc. 01, 2020).
- [100] « note_de_cadrage_scc.pdf ». Consulté le: oct. 16, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/note_de_cadrage_scc.pdf.
- [101] S. Danet *et al.*, « 8 Les caractéristiques des inégalités sociales de santé », p. 51.
- [102] « ameli.fr - Effectifs par âge, sexe, région et département ». <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/effectifs-par-age-sexe-region-et-departement/effectifs-regionaux-par-groupe-de-pathologies.php> (consulté le nov. 30, 2020).
- [103] « Rapport 2017 de l'état de santé de la population en France ». FNORS.
- [104] « Une région jeune qui dispose d'un potentiel pour faire face à ses défis - Insee Analyses Hauts-de-France - 46 ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2665259> (consulté le nov. 30, 2020).
- [105] « Rapport 2017 de l'état de santé de la population en France/ santé publique France ».
- [106] « Obésité », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite> (consulté le nov. 30, 2020).
- [107] P. Hébel et F. Recours, « Effets d'âge et de génération : transformation du modèle alimentaire », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 42, n° 6, p. 297-303, déc. 2007.

- [108] A. Lecourtois-Dreanic, « Le conseil hygiéno-diététique à l'officine, création de fiches conseils pour les patients », Thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, Nantes, 2013.
- [109] C. Michaud, F. Baudier, A. Loundou, G. Le Bihan, M. P. Janvrin, et M. Trotily, « Habitudes, consommations et connaissances alimentaires des Français en situation de précarité financière », vol. 10, n° 3, p. 333-347, 1998.
- [110] V. Nichele, F. Caillavet, et N. Darmon, « O01: La qualité de la diète Française s'améliore t-elle ? 40 ans d'achats des ménages, 1969–2010 », *Nutrition clinique et métabolisme*, vol. 28, p. S29-S29, déc. 2014.
- [111] « Évolution de la population – Bilan démographique 2019 | Insee ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926#consulter-sommaire> (consulté le nov. 27, 2020).
- [112] marine Boisson, C. GODOT, et S. SAUNERON, « Baromètre de santé ». 2010, [En ligne]. Disponible sur: www.strategie.gouv.fr.
- [113] H. Sultan-Taïeb, C. Lejeune, A. Drummond, et I. Niedhammer, « Fractions of cardiovascular diseases, mental disorders, and musculoskeletal disorders attributable to job strain », *Int Arch Occup Environ Health*, vol. 84, n° 8, p. 911-925, déc. 2011.
- [114] « Les Européens, les médicaments et le rapport à l'ordonnance : synthèse générale », Assurance maladie, 2005. [En ligne]. Disponible sur: www.ameli.fr.
- [115] A. L. Pape et V. Paris, « Les politiques de forfaits de remboursement des médicaments en Allemagne et aux Pays-Bas », n° 28, p. 6, 2000.
- [116] B. Marti, E. Suter, W. F. Riesen, A. Tschopp, H. U. Wanner, et F. Gutzwiller, « Effects of long-term, self-monitored exercise on the serum lipoprotein and apolipoprotein profile in middle-aged men », *Atherosclerosis*, vol. 81, n° 1, p. 19-31, févr. 1990.
- [117] L. Laforest, B. Kitio, et A. Kieffe, « Observance aux statines et atteinte de l'objectif thérapeutique en LDL-cholestérol chez des patients en prévention primaire à haut risque cardiovasculaire », vol. 55, n° 1S, oct. 2007.
- [118] S. H. Naderi, J. P. Bestwick, et D. S. Wald, « Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients », *Am J Med*, vol. 125, n° 9, sept. 2012.
- [119] J. S. Benner, « Long-term Persistence in Use of Statin Therapy in Elderly Patients », *JAMA*, vol. 288, n° 4, juill. 2002, Consulté le: déc. 07, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.288.4.455>.
- [120] C. A. Jackevicius, M. Mamdani, et J. V. Tu, « Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes », *JAMA*, vol. 288, n° 4, p. 462-467, juill. 2002.
- [121] E. Simpson, C. Beck, H. Richard, M. J. Eisenberg, et L. Pilote, « Drug prescriptions after acute myocardial infarction: Dosage, compliance, and persistence », *American Heart Journal*, vol. 145, n° 3, p. 438-444, mars 2003.
- [122] F. Rodriguez *et al.*, « Predictors of Long-term Adherence to Evidence-based Cardiovascular Disease Medications in Outpatients With Stable Atherothrombotic Disease: Findings From the REACH Registry », *Clin Cardiol*, vol. 36, n° 12, p. 721-727, oct. 2013.

- [123] Netgen, « Adhésion aux statines : mise à jour et plan d'action », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-508/Adhesion-aux-statines-mise-a-jour-et-plan-d-action> (consulté le déc. 07, 2020).
- [124] « memos_cout_hypocholesterolemians_metropole_bd_2017.pdf ». Consulté le: oct. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/346354/document/memos_cout_hypoc_holesterolemians_metropole_bd_2017.pdf.
- [125] É. Derrien, « L'Académie de médecine dit « non » aux salles d'injections pour toxicomanes », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 50, n° 503, févr. 2011, Consulté le: déc. 08, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370011708667>.
- [126] Å. L. Amundsen, F. Ntanios, N. van der Put, et L. Ose, « Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread », *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 58, n° 12, Art. n° 12, déc. 2004, Consulté le: déc. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/1602015>.
- [127] H. P. Fransen *et al.*, « Customary Use of Plant Sterol and Plant Stanol Enriched Margarine Is Associated with Changes in Serum Plant Sterol and Stanol Concentrations in Humans », *The Journal of Nutrition*, vol. 137, n° 5, p. 1301-1306, mai 2007.
- [128] G. Assmann, P. Cullen, J. Erbey, D. R. Ramey, F. Kannenberg, et H. Schulte, « Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study », *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, vol. 16, n° 1, p. 13-22, janv. 2006.
- [129] « AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». 2014, [En ligne]. Disponible sur: www.anses.fr.
- [130] G. Perrine et V. Valérie, « Etude de marché : Plats cuisinés », Université de LILLE, Consulté le: déc. 05, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.campusm4i.fr>.
- [131] « HAS: Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines ». 2012, [En ligne]. Disponible sur: www.has-sante.fr.
- [132] « Thésaurus des interactions médicamenteuses ». 2019, [En ligne]. Disponible sur: www.ansm.sante.fr.
- [133] « 2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf ». Consulté le: oct. 16, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf.
- [134] F. M. Sacks *et al.*, « The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels », *N Engl J Med*, vol. 335, n° 14, oct. 1996, Consulté le: déc. 11, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199610033351401>.
- [135] « Statines Au Grand Age, découvrez l'étude SAGA », *Etude SAGA (Statines Au Grand Age)*. <http://statinesaugrandage.fr/> (consulté le déc. 11, 2020).

- [136] T. Duchesne, « Étude en médecine générale: poursuite de la prescription de statines chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés dans les Landes en 2014 », Thèse d'exercice, Faculté de médecine, Bordeaux, 2015.
- [137] HAS, « fiche dyslipidemies2017 ». 2017, [En ligne]. Disponible sur: www.has-sante.fr.
- [138] « monographie atorvastatine ». 2012, [En ligne]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00019791.PDF.
- [139] « Document d'accompagnement du guide alimentaire pour tous destiné aux professionnels de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/spip.php?page=recherche&recherche=nutrition>.
- [140] « Les fibres alimentaires, du volume utile », VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (consulté le janv. 08, 2021).
- [141] « Les féculents, PNNS ». [En ligne]. Disponible sur: www.mangerbouger.fr.
- [142] M. Baudet, C. Daugareil, et J. Ferrieres, « Prévention des maladies cardiovasculaires et règles hygiéno-diététiques », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 61, n° 2, p. 93-98, avr. 2012.
- [143] F. Sofi, F. Cesari, R. Abbate, G. F. Gensini, et A. Casini, « Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis », *BMJ*, vol. 337, sept. 2008.
- [144] C. Joice, « Le modèle portfolio : connaître et pratiquer », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 42, n° 1, févr. 2007, Consulté le: janv. 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007996007886998>.
- [145] E. K. Ofori et S. K. Angmorth, « Relationship between physical activity, body mass index (BMI) and lipid profile of students in Ghana », *Pan Afr Med J*, vol. 33, p. 30, 2019.
- [146] T. Leskinen *et al.*, « Change in physical activity and accumulation of cardiometabolic risk factors », *Prev Med*, vol. 112, p. 31-37, 2018.
- [147] N. Natarajan, R. W. Putnam, A. M. Yip, et D. Frail, « Family practice patients' adherence to statin medications », *Can Fam Physician*, vol. 53, n° 12, p. 2144-2145, déc. 2007.
- [148] R. Dailey, K. L. Schwartz, J. Binienda, J. Moorman, et A. V. Neale, « Challenges in making therapeutic lifestyle changes among hypercholesterolemic African-American patients and their physicians », *J Natl Med Assoc*, vol. 98, n° 12, p. 1895-1903, déc. 2006.
- [149] KOWNATOR, KINNEL, « Recommandations ESC 2019: Dyslipidémies », 2019. <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies> (consulté le janv. 12, 2021).
- [150] J. Ou, J. Huang, D. Zhao, B. Du, et M. Wang, « Protective effect of rosmarinic acid and carnosic acid against streptozotocin-induced oxidation, glycation, inflammation and microbiota imbalance in diabetic rats », *Food Funct.*, vol. 9, n° 2, p. 851-860, févr. 2018.
- [151] D. Festy, *Ma bible des huiles essentielles*, Leduc.s éd., vol. 1. Paris.
- [152] T. Suanarunsawat, W. Devakul Na Ayutthaya, T. Songsak, S. Thirawarapan, et S. Pongshompoo, « Antioxidant Activity and Lipid-Lowering Effect of Essential Oils Extracted from *Ocimum sanctum* L. Leaves in Rats Fed with a High Cholesterol Diet », *J Clin Biochem Nutr*, vol. 46, n° 1, p. 52-59, janv. 2010.

- [153] G. O'Donovan, D. Stensel, M. Hamer, et E. Stamatakis, « The association between leisure-time physical activity, low HDL-cholesterol and mortality in a pooled analysis of nine population-based cohorts », *Eur J Epidemiol*, vol. 32, n° 7, p. 559-566, 2017.
- [154] A.-R. Cho *et al.*, « Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial », *Metabolism*, vol. 93, p. 52-60, 2019.
- [155] K. Ried, C. Toben, et P. Fakler, « Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis », *Nutr Rev*, vol. 71, n° 5, p. 282-299, mai 2013.
- [156] S. Qin *et al.*, « Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials », *Nutr J*, vol. 16, n° 1, oct. 2017.
- [157] V. Bianconi, M. R. Mannarino, A. Sahebkar, T. Cosentino, et M. Pirro, « Cholesterol-Lowering Nutraceuticals Affecting Vascular Function and Cardiovascular Disease Risk », *Curr Cardiol Rep*, vol. 20, n° 7, 25 2018.
- [158] « Compléments alimentaires à la levure de riz rouge – L'UFC-Que Choisir... ». <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-complements-alimentaires-a-la-levure-de-riz-rouge-l-ufc-que-choisir-rit-jaune-n13853/> (consulté le févr. 09, 2021).
- [159] « Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-0> (consulté le janv. 06, 2021).
- [160] ANSM, « Résumé des caractéristiques du produit - NEORAL 25 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments », 2020. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64620722&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables> (consulté le févr. 08, 2021).
- [161] I. Beghriche et FZN. Mekaouche, « Iatrogénie médicamenteuse: Impact des interactions médicamenteuses ». service de pharmacologie, 2014, Consulté le: févr. 15, 2021. [En ligne].

Annexes

Annexe 1 :.....	101
Détail des études analysant la prévalence de diabète de type II chez des patients traité par HMG-CoA réductase.....	101
Annexe 2 :.....	102
Interactions médicamenteuses, cytochrome P450 et P-glycoprotéine	102
extrait du site des Hôpitaux Universitaires de Grenoble	102
.....	103
Annexe 3 :.....	104
Cas de comptoir Monsieur X : Ordonnance.....	104
Annexe 4 :.....	105
Cas de comptoir Monsieur B.....	105

Annexe 1 :

Détail des études analysant la prévalence de diabète de type II chez des patients traité par HMG-CoA réductase

« HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials », *The Lancet*, vol. 385, n° 9965, p. 351-361

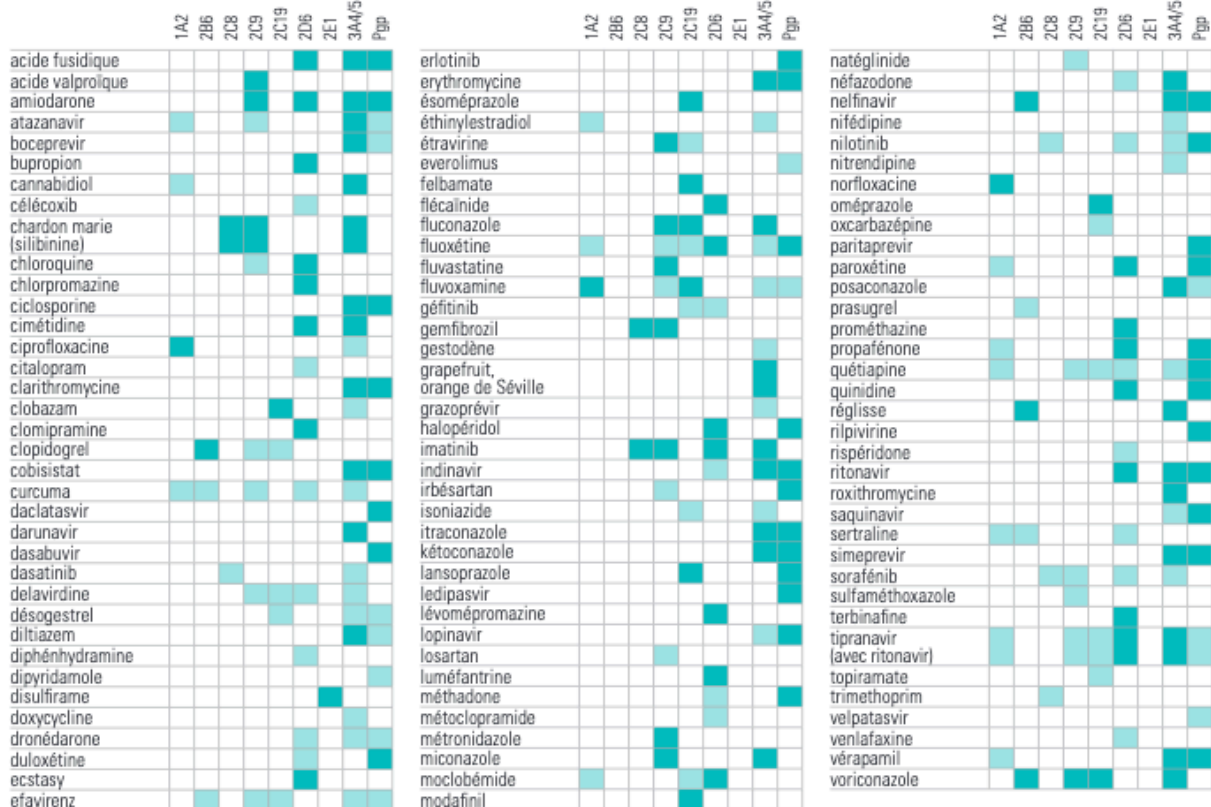
	Number of patients (statin vs control)	Treatment (active vs control)	Follow-up (years)	Trial population	Age (years)	Diabetes diagnostic criteria*	Weight change data available	Absolute LDL cholesterol lowering at 1 year (%)†	Number of cases of type 2 diabetes on statin (or intensive statin)	Number of cases of type 2 diabetes on control (or low-dose statin)
4S (1994)	4242 (2116 vs 2126)	S 10–40 mg vs placebo	5.2	Angina or previous MI	59	I, II, III	Yes	-1.77 (-37%)	198	193
WOSCOPS (1995)	5974 (2999 vs 2975)	P 40 mg vs placebo	4.8	Male, hypercholesterolaemia, no history of MI	55	II, III	Yes	-1.07 (-24%)	75	93
AFCAPS TexCAPS (1998)	6211 (3094 vs 3117)	L 20–40 mg vs placebo	5.2	Average cholesterol concentrations, no CVD	58	I, II, III	Yes	-0.94 (-27%)	72	74
LIPID (1998)	6997 (3496 vs 3501)	P 40 mg vs placebo	5.9‡	Hospital admission for unstable angina or previous MI	62‡	II, III	Yes	-1.03 (-25%)	126	138
GISSI-Prevenzione (2000)	3460 (1743 vs 1717)	P 20 mg vs standard care	1.9	Recent MI	59	III	Yes	-0.35 (-12%)	96	105
LIPS (2001)	1475 (724 vs 751)	F 80 mg vs placebo	3.9‡	Recent percutaneous coronary intervention	60	I	No	-0.92 (-27%)	17	14
HPS (2002)	14573 (7291 vs 7282)	S 40 mg vs placebo	5.0	CVD or diabetes	65	I, II	No	-1.29 (-29%)	335	293
PROSPER (2002)	5023 (2510 vs 2513)	P 40 mg vs placebo	3.2	Age 70–82 years with CVD or risk factors	75	II, III	Yes	-1.04 (-31%)	165	127
ALLHAT-LLT (2002)	6087 (3017 vs 3070)	P 40 mg vs no treatment	4.8	CHD or CHD risk factors	66	III	No	-0.54 (-18%)	238	212
ASCOT-LLA (2003)	7773 (3910 vs 3863)	A 10 mg vs placebo	3.3‡	Hypertension, no CHD	63	IV	Yes	-1.07 (-35%)	154	134
PROVE-IT TIMI 22 (2004)	3395 (1707 vs 1688)	A 80 mg vs P 40 mg	2.0	Recent hospital admission for ACS	58	I, II, III	Yes	-0.65 (-22%)	101	99
A to Z (2004)	3504 (1768 vs 1736)	S 40–80 mg vs Placebo -S 20 mg	2.0‡	Recent hospital admission for ACS	60	I, II	No	-0.30 (-15%)	65	47
TNT (2005)	7595 (3798 vs 3797)	A 80 mg vs A 10 mg	5.0	Stable CHD	61	I, II, III	Yes	-0.62 (-22%)	418	358
IDEAL (2005)	7461 (3737 vs 3724)	A 80 mg vs S 20–40 mg	4.8‡	Previous MI	62	I, II, III	Yes	-0.55 (-16%)	240	209
SPARCL (2006)	3803 (1905 vs 1898)	A 80 mg vs placebo	4.4	Recent stroke or transient ischaemic attack	63	I, II, III§	Yes	-1.43 (-42%)	166	115
MEGA (2006)	6086 (3013 vs 3073)	P 10–20 mg vs no treatment	5.3	Hypercholesterolaemia, no previous CHD or stroke	58	I, II, III	Yes	-0.67 (-17%)	172	164
CORONA (2007)	3534 (1771 vs 1763)	R 10 mg vs placebo	2.5	Systolic heart failure	73	I	Yes	-1.63 (-45%)	100	88
JUPITER (2008)	17802 (8901 vs 8901)	R 20 mg vs placebo	1.9‡	No CVD, no diabetes, hsCRP ≥2.0 mg/L	66‡	I, II	Yes	-1.09 (-50%)	270	216
GISSI-HF (2008)	3378 (1660 vs 1718)	R 10 mg vs placebo	3.6	Chronic heart failure	67	III	Yes	-0.92 (-35%)	225	215
SEARCH (2010)	10797 (5398 vs 5399)	S 80 mg vs S 20 mg	6.7	Previous MI	64	I	No	-0.39 (-12%)	625	587
Total	129 170 (64 558 vs 64 612)	..	4.2 (1.6)	3858	3481

A=atorvastatin. CHD=coronary heart disease. CVD=cardiovascular disease. F=fluvastatin. L=lovastatin. P=pravastatin. MI=myocardial infarction. R=rosuvastatin. S=simvastatin. *Diagnostic criteria: I=adverse event report or physician report; II=glucose lowering therapy; III=raised fasting plasma glucose (≥7.0 mmol/L) on at least one occasion. †Change in lipid values at 1 year except for SPARCL (average difference during trial) and CORONA (difference at 3 months). ‡Median values. §Included criterion that diagnostic raised fasting plasma glucose must be at least 2.0 mmol/L higher than baseline glucose.

Table: Baseline data for participants without diabetes in 20 large statin trials

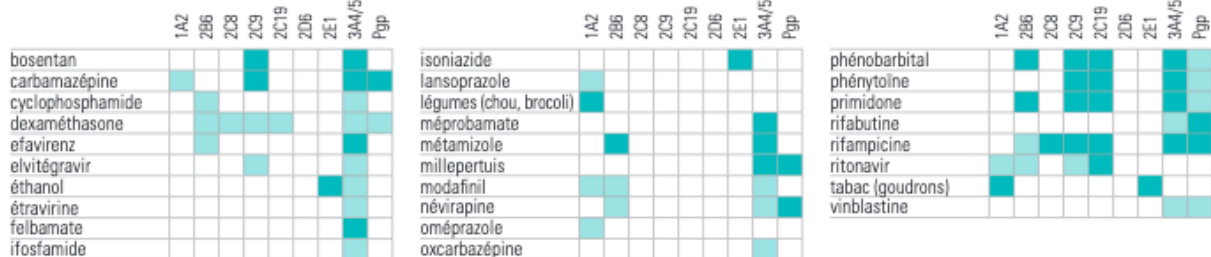
Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré



Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré



Inhibition

Cytochromes: L'impact dépend de: a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples: l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple: la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes: L'impact dépend de: a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinylestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14
☎ 022 372 99 32, F 022 372 99 45, www.pharmacoclin.ch

Annexe 3 :

Cas de comptoir Monsieur X : Ordonnance

Docteur DUPOND

Monsieur X
65 ans

Le 12 janvier 2021

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue
(AFFECTION EXONERANTE)

Nicorandil 10 mg comprimé (ADANCOR)
1-0-1 3 MOIS

Trinitrine 0,3 mg / dose solution buccale pulvérisation (NATISPRAY)
1 pulvérisation si douleur thoracique

Acétylsalicylique acide 100 mg sachet (ASPEGIC Nourrisson)
1 sachet le midi 3 MOIS

Diltiazem chlorhydrate 120 mg comprimé LP (BI-TILDIEM LP)
1-0-1 3 MOIS

Simvastatine 20 mg comprimé (SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE)
0-0-1 3MOIS

GM

Prescriptions sans rapport avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Thiocolchicoside 4 mg gélule (MIOREL Gé)
2-0-2 1 BOITE

Paracétamol 1000 mg comprimé (DOLIPRANE)
1-1-1 1MOIS



Annexe 4 :

Cas de comptoir Monsieur B

Février 2019

Identification du prescripteur	
Dr 01 OMNIPRATICIEN CONVENTIONNE AM : RPPS :	B Bernard 1 46 05 72 ans
Médecin ostéopathe	
87 : Téléphone : 05 55 : portable : 07 :	le vendredi 1 février 2019 - 18 h 06

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONÉRANTE)

01. (DCI) CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg cp (KENZEN 16 mg Cpr s?c Plq/90)
Prendre 1 comprimé le matin
02. (DCI) ACIDE ACETYSALICYLIQUE (sel de lysine) 75 mg pdre p sol buv sach (KARDEGIC 75 mg Pdr sol buv en sachet-dose Sach/30)
Prendre 1 sachet le midi

Examens sanguins

✓ Glycémie	0,89	g/l	0.7 à 1.1
Beckman - AU 5800	4,94	mmol/l	3.9 à 6.1
✓ Créatinine	12,3	mg/l	7.2 à 11.8
Beckman - AU 5800 - Technique enzymatique	108,9	µmol/l	64 à 104
✓ Clairance de la créatinine calculée			
Selon la formule MDRD	62	ml/mn/1.73	
Selon la formule CKD-EPI	58	ml/mn/1.73	
Interprétation:			
- Absence d'insuffisance rénale : > 60 ml/min/1.73			
- Insuffisance rénale modérée : 30 à 60 ml/mn/1.73			
- Insuffisance rénale sévère : < 30 ml/mn/1.73			
- Insuffisance rénale très sévère : < 15 ml/mn/1.73			
✓ Sodium	137	mmol/l	136 à 146
Beckman - AU 5800			
✓ Potassium	4,8	mmol/l	3.4 à 4.5
Beckman - AU 5800 - Sur plasma hépariné			
Indice d'hémolyse	0	Absence d'hémolyse. Absence d'interférence.	
✓ Acide urique	73	mg/l	35 à 72
Beckman - AU 5800	434	µmol/l	208 à 428

Objectif thérapeutique sous traitement hypo-uricémitant (Recommandations EULAR/ACR):
< 60 mg/l (soit 360 µmol/l), à suivre tous les six mois au minimum

Exploration d'une anomalie lipidique

Aspect du sérum	Limpide		
✓ Triglycérides	0,91	g/l	0.40 à 1.50
Beckman - AU 5800	1,04	mmol/l	0.46 à 1.71
✓ Cholestérol	2,18	g/l	1.4 à 2
Beckman - AU 5800	5,62	mmol/l	3.61 à 5.16
✓ HDL-Cholestérol	0,58	g/l	0.40 à 0.60
Beckman - AU 5800	1,50	mmol/l	1.03 à 1.54
✓ Calcul du Cholestérol L.D.L	1,42	g/l	
	3,66	mmol/l	

Mai 2019

Identification du prescripteur	
Dr 01 OMNIPRATICIEN CONVENTIONNE AM : RPPS :	B Bernard 1 46 05 72 ans
Médecin ostéopathe	
87 : Téléphone : 05 55 : portable : 07 :	
le jeudi 16 mai 2019 - 14 h 41	
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONÉRANTE)	
01. (DCI) CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg cp (COKENZEN 16 mg/12,5 mg Cpr séc Plq/90) Prendre 1 comprimé le matin	
02. (DCI) ACIDE ACETYLSALICYLIQUE (sel de lysine) 75 mg pdre p sol buv sach (KARDEGIC 75 mg Pdr sol buv en sachet-dose Sach/30) Prendre 1 sachet le midi	

Janvier 2020

Dossier n° **06/01/20-7**
Prescrit par : DR

MR B Bernard
né(e) le **20/05/1946 (73 Ans)**

Biochimie

			Valeurs de référence	Antériorités
Examens sanguins				
✓ Glycémie	0,93	g/l	0.7 à 1.1	18/02/19
Beckman - AU 5800	5,17	mmol/l	3.9 à 6.1	0,89 4,94
✓ Créatinine	14,6	mg/l	7.2 à 11.8	04/07/19
Beckman - AU 5800 - Technique enzymatique	129,2	µmol/l	64 à 104	13,8 122,1
✓ Clairance de la créatinine calculée				
Selon la formule MDRD	50	ml/mn/1.73		04/07/19 54
Selon la formule CKD-EPI	47	ml/mn/1.73		04/07/19 50

Interprétation:

- Absence d'insuffisance rénale : > 60 ml/min/1.73
- Insuffisance rénale modérée : 30 à 60 ml/mn/1.73
- Insuffisance rénale sévère : < 30 ml/mn/1.73
- Insuffisance rénale très sévère : < 15 ml/mn/1.73

✓ Sodium	139	mmol/l	136 à 146	04/07/19 136
Beckman - AU 5800				
✓ Potassium	5,0	mmol/l	3.4 à 4.5	04/07/19 4,2
Beckman - AU 5800 - Sur plasma hépariné				
Indice d'hémolyse	0	Absence d'hémolyse. Absence d'interférence.		

Exploration d'une anomalie lipidique

Aspect du sérum	Limpide			Limpide 18/02/19
✓ Triglycérides	1,17	g/l	0.40 à 1.50	0,91
Beckman - AU 5800	1,34	mmol/l	0.46 à 1.71	1,04
				18/02/19
✓ Cholestérol	2,43	g/l	1.4 à 2	2,18
Beckman - AU 5800	6,27	mmol/l	3.61 à 5.16	5,62
				18/02/19
✓ HDL-Cholestérol	0,57	g/l	0.40 à 0.60	0,58
Beckman - AU 5800	1,47	mmol/l	1.03 à 1.54	1,50
				18/02/19
✓ Calcul du Cholestérol L.D.L	1,63	g/l		1,42
	4,20	mmol/l		3,66

Janvier 2020

Identification du prescripteur	
Dr	
01 OMNIPRATICIEN CONVENTIONNE	
AM :	
RPPS :	
	B Bernard
	1 46 05
	72 ans
87	
Téléphone : 05 55	portable : 07

le jeudi 9 janvier 2020 - 15 h 22

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONÉRANTE)

01. (DCI) CANDESARTAN CILEXETIL 16 mg + HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg cp (COKENZEN 16 mg/12,5 mg Cpr séc Plq/90)
Prendre 1 comprimé le matin
02. (DCI) ACIDE ACETYLSALICYLIQUE (sel de lysine) 75 mg pdr p sol buv sach (KARDEGIC 75 mg Pdr sol buv en sachet-dose Sach/30)
Prendre 1 sachet le midi
03. (DCI) PRAVASTATINE SODIQUE 20 mg cp (ELISOR 20 mg Cpr séc Plq/84)
Prendre 1 comprimé le soir

Aout 2020

DR

Monsieur B BERNARD

87

87

Dossier n° 29/07/20-7.

Date de naissance : 20/05/1946

Prescrit par: DR Copie à:

Prélevé le 29/07/20 à 08H20. Enregistré le 29/07/20 à 13H08

Le lundi 3 août 2020

Biochimie

Valeurs de référence

Antériorités

Examens sanguins

Exploration d'une anomalie lipidique

Aspect du sérum	Lipide		Valeurs de référence	Antériorités
✓ Triglycérides	0,57	g/l	0,40 à 1,50	Lipide
Beckman - AU 5800	0,65	mmol/l	0,46 à 1,71	06/01/20
✓ Cholestérol	1,82	g/l	1,4 à 2	1,17
Beckman - AU 5800	4,70	mmol/l	3,61 à 5,16	1,34
✓ HDL-Cholestérol	0,55	g/l	0,40 à 0,60	06/01/20
Beckman - AU 5800	1,42	mmol/l	1,03 à 1,54	2,43
✓ Calcul du Cholestérol L.D.L	1,16	g/l		6,27
	2,98	mmol/l		06/01/20
				0,57
				1,47
				06/01/20
				1,63
				4,20

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.

Statines : état des lieux de la consommation des statines en France et prise en charge à l'officine

La consommation des statines a longtemps été et est toujours un sujet de débat dans l'actualité où les patients, les pouvoirs publics, et les médias interviennent. A travers ce travail je propose une synthèse autour du sujet des statines : un état des lieux de leur consommation, l'évaluation de la balance bénéfico-risque lors de leur utilisation ainsi que le rôle du pharmacien dans le suivi des patients sous statine.

Le cholestérol est un élément indispensable au bon fonctionnement du corps humain. Pourtant, lorsque le LDL-cholestérol est trop élevé, il devient un risque pour la santé du patient en participant à la formation de plaques d'athéromes et peut parfois provoquer un accident cardio-vasculaire. Les statines agissent sur ce cholestérol : elles sont indiquées en prévention primaire et secondaire afin de réduire le taux de cholestérol plasmatique. Cependant, cette classe a de nombreux effets indésirables, principalement musculaires, pouvant être délétères pour le patient : la balance bénéfico-risque doit être évaluée au cas par cas.

Dans ce travail, la consommation des statines est étudiée au fil des années et elle est comparée à certains voisins européens. Malgré une consommation en augmentation constante jusqu'en 2012 environ, une stabilisation voire une légère diminution est depuis observée. La forte consommation s'est donc atténuée mais le nombre de mésusages reste alarmant et les conséquences sur la santé du patient sont réelles. Pour cela, il convient de maîtriser ces mésusages et cela passe par un suivi rigoureux et régulier du patient : le pharmacien doit être un acteur clef de ce suivi.

Mots-clés : statine, cholestérol, consommation, balance bénéfico-risque, mésusages

Statin: state of statin consumption in France and patient care at the pharmacy:

Statin consumption has long been and still is a subject of debate in the news where patients, public authorities and medias are involved. Through this work, I propose you a synthesis about statins: an observation of the evolution of consumption, the evaluation of the benefit-risk balance during their use and the role of the pharmacist.

Cholesterol is an essential element for the proper functioning of the human body. Yet, when LDL cholesterol is too high, it becomes a risk to the patient's health by taking part in the formation of atheroma plaques and can sometimes lead to a cardio-vascular accident. Statins act on this cholesterol: they are indicated for primary and secondary prevention to reduce plasma cholesterol level. However, this drug class has many undesirable effects, mainly muscular, which can be deleterious for the patient: the benefit-risk balance must be evaluated on a case-by-case basis.

In this work, the statins consumption is studied over the years and compared to some European neighbors. The consumption has been increasing constantly until 2012 but since a stabilization or even a slight decrease is observed. The high consumption has therefore decreased but the number of misuses remains alarming and the consequences on the patient's health are real. We must control these misuses and it requires a rigorous and regular follow-up of the patient: the pharmacist must be a key player in this follow-up.

Keywords : statin, consumption, cholesterol, the benefit-risk balance, misuses

