

UNIVERSITE PAUL SABATIER – TOULOUSE III

Faculté de médecine

Année 2016

2016 TOU3 1003

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**SPECIALITE MEDECINE GENERALE**

Présentée et soutenue publiquement le 12 janvier 2016

Par MANZONI Périne

**ETUDE DU PROFIL DES DELIVRANCES DE STATINES ET DES  
ASSOCIATIONS CONTENANT UNE STATINE DANS LA POPULATION  
AGEE DE 75 ANS ET PLUS, POUR LA PERIODE ALLANT DE JANVIER  
2013 A JUILLET 2015, EN MIDI-PYRENEES.**

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Agnès SOMMET, Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

JURY :

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC, Président

Madame le Docteur Agnès SOMMET, Assesseur

Monsieur le Docteur Michel BISMUTH, Assesseur

Monsieur le Docteur Olivier TOULZA, Assesseur

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT, Assesseur

## **REMERCIEMENTS**

A notre maître et président du jury,

**Monsieur le Professeur MONTASTRUC,**

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse

Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse

Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament

Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées

Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas)

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, et de juger notre travail.

Veillez ici trouver l'expression de toute notre gratitude et de notre respect.

A notre jury de thèse,

**A Monsieur le Docteur Michel BISMUTH,**

Maître de Conférences Associé et Praticien Ambulatoire de Médecine Générale. Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse. Merci de votre implication auprès de l'ensemble des internes de Médecine Générale toulousains. Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

**A Monsieur le Docteur Olivier TOULZA,**

Praticien Hospitalier, Gériatre. Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

**A Madame le Docteur Agnès SOMMET,**

Maître de conférences des universités

Praticien Hospitalier

Pharmacologie médicale et clinique

Merci d'avoir co-dirigé cette thèse. Merci pour les conseils que vous m'avez donnés, ils ont été précieux.

A Notre Directeur de Thèse,

**Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT,**

Praticien en Médecine générale,

Membre de Département Universitaire de Médecine Générale,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse. Merci de m'avoir guidée tout au long de ce travail et merci pour votre patience.

Aux personnes à qui je dois également ce travail :

**A Monsieur le Docteur Bourrel,**

Nous vous remercions pour le temps consacré nous ayant permis de réaliser notre recueil de données. Merci pour votre disponibilité tout au long de notre travail de thèse.

A **Etienne**, dit Mimi, qui est entré dans ma vie au moment où j'en avais le plus besoin. Merci de partager ta vie avec moi, d'être à mes côtés et de grandir avec moi.

Merci pour ton amour, et MERCI de vouloir faire de moi ta femme !

A **mes parents**, pour avoir toujours cru en moi, même discrètement. Merci d'avoir supporté ces années de médecine parfois difficiles. J'ai toujours su pouvoir compter sur vous en cas de besoin.

A **ma sœur**, merci d'être ma sœur d'abord. Merci d'avoir fait de si beaux enfants et d'avoir fait de moi, d'abord une jeune tata, mais une tata heureuse. Cela a contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

A **toute ma famille**, qui maintenant est loin, car j'ai quitté ma Bourgogne natale. Sachez que vous contribuez à mon bonheur, que tous les moments que l'on a passé sont « presque » tous des très bons moments. A mes cousins, Lulu, Fabien, Arnaud, Aude et Thomas, merci d'être de supers cousins.

A mes amis,

La **Team Saint Girons**, d'abord merci à tous d'avoir été ma nouvelle famille en arrivant dans cette région. **Mathilde**, merci d'être une amie précieuse, une pipelette, merci pour les crêpes bretonnes et le caramel au beurre salé, mais surtout, merci pour le thon-saint-morêt ! **Damien**, merci d'être ma tête de turc préférée, merci pour tes analyses précises, qui sont toujours fantastiques. Tu seras toujours le bienvenu dans TA chambre d'amis. **Adélaïde**, merci d'être cette amie apaisante, douce, Louboutinisée, et indispensable. **Maxime**, merci pour ces discussions profondes sur les séries américaines, merci d'être fan du Seigneur des Anneaux, promis on va se la faire la trilogie ! **Jean**, merci de m'avoir fait découvrir le Couserans et la croustade. Grâce à toi je peux me permettre cette gourmandise après une « petite » sortie montagne.

**Les Tarahumaras**, merci d'entretenir ma folie du trail, merci pour vos sourires et vos encouragements. Vous êtes des copains en or.

**Les Handballeuses**, merci d'être toutes aussi folles et joyeuses. Bon c'est pas tous les jours drôles mais après tout on prend du plaisir quand même ! Merci à mon coach et désormais ami, **Xavier**, merci pour tes conseils avisés en toute circonstance... Merci surtout d'être un ami génial et toujours présent. **Vivi**, merci d'être la femme du coach et mon amie. Vous êtes un modèle pour moi, oui oui. Merci pour tous ces moments partagés et ceux à venir !

Aux autres fous, **Sab', Karine, David**... Merci, vous êtes fous, mais vous êtes chouettes !

Merci à tous mes amis qui sont restés en Bourgogne ou partis dans d'autres contrées, **Pyd, Christophe...**, on a grandi ensemble pendant ces 6 années de faculté, on a traversé des mauvais moments, mais pas que ! Merci d'être encore mes copains à cette distance ! Merci à **Noé**, à **Moz**, de m'avoir apporté cette folie pendant ces deux dernières années de fac difficiles. Merci à Noé d'avoir partagé avec moi ce voyage en Ecosse, riche en découvertes et en émotions.

Merci à tous ceux que j'ai oublié.

Merci à **mes maîtres de stage** qui m'ont fait évoluer pendant ces années d'internat, auprès desquels j'ai beaucoup appris. Dr Del Mazo, Dr Lepape, Dr Dugast, Dr Yvernès, Dr Jordan, Dr Pelizza, Drs Marseillan.

Tout particulièrement, merci au **Dr Julien Chainet**, j'ai passé un SASPAS formidable dans ton cabinet. Merci pour ta confiance, ton humour, ta disponibilité, et surtout ta ponctualité...

Merci aux **Drs Rethacker et Rusques**. Merci Anne de m'avoir fait découvrir cette médecine que je connaissais si peu. Grâce à vous deux, j'ai découvert la médecine générale, celle que je voulais pratiquer. Merci de m'accueillir en tant qu'associée dans votre cabinet.

## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES GRAPHIQUES

LISTE DES ANNEXES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
I.1 Impact financier des statines .....	6
I.2 Les différentes statines et leurs présentations commerciales .....	7
I.3 Pharmacodynamie des statines .....	7
I.4 Effets indésirables des statines .....	7
I.5 Les principaux essais cliniques portant sur les différentes statines.....	8
a. La pravastatine.....	8
Essai WOSCOPS	
Essai MEGA	
Essai CARE	
Essai LIPID	
Essai PROSPER	
b. La simvastatine .....	10
Essai 4S	
Essai HPS	
c. L'atorvastatine.....	11
Essai ASCOT-LLA	
Essai CARDS	
Essai MIRACL	
Essai PROVE-IT	
d. La fluvastatine .....	12
Essai LIPS	
e. La rosuvastatine .....	12
Essai JUPITER	
I.6 Les recommandations de prescription des statines .....	13
a. Les recommandations françaises.....	13
b. Les recommandations européennes.....	14
c. Les recommandations américaines.....	14
I.7 La particularité du sujet âgé.....	16
I.8 Le dosage du LDL en 2015 .....	16
I.9 Objectif de l'étude.....	18
<b>II. METHODE</b> .....	<b>19</b>
II.1 Schéma d'analyse et méthode de recherche.....	19
II.2 Recueil de données .....	19
II.3 Traitement des données et analyse statistique.....	19
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>21</b>
III.1 Profil de délivrance des statines en fonction de la DDD par mois.....	21
III.2 Nombre de patients traités par semestre .....	23
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>25</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>31</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>32</b>
<b>VII. ANNEXES</b> .....	<b>36</b>

LISTE DES ABREVIATIONS :

**PROSPER** : PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

**SNIIRAM** : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**HMG coA réductase** : Hydroxy Methyl CoA réductase

**LDL** : Low Density Lipoproteins

**HDL** : High Density Lipoproteins

**CYP 3A4** : Cytochrome P3A4

**WOSCOPS** : West of Scotland Coronary Prevention Study

**MEGA** : Members of The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese

**Essai CARE** : The Cholesterol And Recurrent Events trial

**Essai LIPID** : the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease study group

**Essai 4S** : Essai Scandinavian Simvastatin Survival Study

**Essai HPS** : Essai Heart Protection Study

**IDM** : Infarctus Du Myocarde

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

**ASCOT-LLA** : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm

**CARDS** : Collaborative Atorvastatine Diabet Sudy

**HTA** : Hypertension Artérielle

**MIRACL** : Myocardial Ischemia Reduction with Agressive Cholesterol Lowering

**PROVE-IT** : Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

**SCA** : Syndrome coronarien aigu

**LIPS** : Lescol Intervention Prevention Study

**JUPITER** : Justification for the Use of statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

**CRP** : C-réactive protéine

**SCORE** : Systemic COronary Risk Estimation

**RCV** : Risque Cardio-Vasculaire

**FHS** : Framingham Heart Study

**ARIC** : Atherosclerosis Risk in Communities

**CARDIA** : Coronary Artery Risk Development In young Adults

**CHS** : Cardiovascular Health Study

**CNGE** : Collège National des Généralistes Enseignants

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**CNAM-TS**: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CIP** : Code Identifiant Produit

**DDD** : Defined Daily Dose

**CTT** : Cholesterol Treatment Trialists

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**FA** : Fibrillation Auriculaire

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**ATC** : Anatomical Therapeutic Chemical

**ROSP** : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

**CAPI** : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles

## LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique 1 : Profil de délivrance des statines hors associations en DDD/mois .....	21
Graphique 2 : Profil de délivrance des statines hors associations en DDD/mois avec courbes de tendance .....	22
Graphique 3 : Profil de délivrance des associations contenant une statine, en DDD/mois.....	22
Graphique 4 : Profil de délivrance des associations contenant une statine en DDD/mois, avec courbes de tendance.....	23
Graphique 5 : Nombre patients traités dans la population générale et chez les + de 75 ans .....	23
Graphique 6 : Nombre de patients de + 75 ans traités, par classe ATC .....	24
Graphique 7 : Nombre de patients traités en population générale, par classe ATC.....	24

## LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 : Evaluation du risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans. ....	36
Annexe 2 : Indications thérapeutiques en fonction du LDL-c et du risque SCORE.....	37
Annexe 3 : Algorithme de choix thérapeutique selon les recommandations américaines.....	38
Figure 4 : Délivrance de statines dans la population âgée de 75 ans et plus en DDD/mois par classe ATC, en Midi-Pyrénées.....	39
Annexe 5 : Nombre de patients traités en population générale et de 75 ans et plus, en Midi-Pyrénées.....	40
Annexe 6 : Nombre de patients traités dans la population générale en Midi-Pyrénées, par classe ATC, par semestre.....	40
Annexe 7 : Nombre de patients de 75 ans et plus, traités en Midi-Pyrénées, par classe ATC, par semestre .....	40
Annexe 8 : Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) .....	41

## I. INTRODUCTION :

En 2015, à notre connaissance, il n'existe aucune étude portant spécifiquement sur l'indication et l'efficacité des statines en prévention primaire dans la population âgée de plus de 75 ans.

En prévention secondaire, il est communément admis de traiter les patients par statines. Seule l'étude PROSPER a démontré une baisse des événements cardiovasculaires et des décès coronaires dans la population âgée(1).

### I.1. Impact financier des statines

La France est parmi les plus forts consommateurs au monde de statines. En 2012, 6,4 millions de français sont traités par statines. (2)

Les hypocholestérolémiantes (tous principes actifs confondus) représentent un milliard d'euros par an de remboursement (3).

En 2011, en médecine de ville, la part de la dépense liée aux hypolipémiants (tous principes actifs confondus) chez les personnes de plus de 65 ans représente 7,1% de la dépense globale. Cela représente la part la plus importante. (2)

Il existe par ailleurs une sur-représentation de la rosuvastatine par rapport aux autres molécules. En 2012, un peu plus d'un million de traitements par statines ont été initiés, et près d'un tiers était une prescription de rosuvastatine. Il existe un décalage important avec les autres pays européens (3,9% au Royaume-Uni, 0,5% en Allemagne). (2)

Or, devant le surcoût représenté par la prescription de ce principe actif par rapport aux statines de référence (pravastatine et simvastatine), une demande d'entente préalable auprès de la Sécurité Sociale pour la prescription de rosuvastatine est en vigueur depuis l'automne 2014. En effet, une étude menée à partir des données du SNIIRAM comparait la simvastatine à la rosuvastatine et ne retrouvait pas de différence significative entre les deux médicaments concernant la mortalité toutes causes ou l'apparition d'accident cardiovasculaire. (4)

## I.2. Les différentes statines et leurs présentations commerciales

En France, cinq statines sont commercialisées et ont l'AMM dans la prise en charge de la dyslipidémie : Simvastatine, Pravastatine, Atorvastatine, Fluvastatine, Rosuvastatine. Chacune existe à différents dosages :

- Pravastatine : 10mg, 20mg, 40mg.
- Simvastatine : 10mg, 20mg, 40mg, 80mg.
- Atorvastatine 10mg, 20mg, 40mg, 80mg.
- Fluvastatine 20mg, 40mg, 80mg.
- Rosuvastatine 5mg, 10mg, 20mg.

Des associations médicamenteuses contenant une statine et un autre principe actif sont également commercialisés :

- Pravadual® (pravastatine + acide acétylsalicylique) 40mg/81mg retiré du marché en 2014
- Inegy® (simvastatine + ézétimibe) 20mg/10mg, 40mg/10mg.
- Vytorin® (simvastatine + ézétimibe) 20mg/10mg, 40mg/10mg.
- Caduet® (atorvastatine + amlodipine) 10mg/10mg.

Actuellement, compte tenu de leur niveau de preuve, la simvastatine et la pravastatine sont à privilégier. (5)

## I.3. Pharmacodynamie des statines

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG co-enzyme A réductase qui intervient dans la synthèse hépatique du cholestérol. L'inhibition de cette enzyme stimule la synthèse hépatique des récepteurs hépatiques du Low-Density Lipoproteins (LDL-c), entraînant une captation du LDL par le foie et une diminution du taux plasmatique de LDL-c.(6)

## I.4. Effets indésirables des statines

Le CYP 3A4 est l'isoforme majoritaire du cytochrome P450. Il s'agit d'une enzyme participant au métabolisme intestinal et hépatique de la plupart des statines à l'exception de la pravastatine. Il existe de nombreux inhibiteurs du CYP 3A4 comme le diltiazem, le vérapamil, l'amiodarone, l'érythromycine, la clarithromycine, les antirétroviraux, le kétoconazole, l'itraconazole, la ciclosporine, le jus de

pamplemousse... L'inhibition du CYP 3A4 ralentit l'élimination des statines et élève leur concentration plasmatique, favorisant ainsi la survenue d'effets indésirables.(7)

Les principaux effets indésirables sont :

- Toxicité musculaire (incidence des atteintes de 1% à 5% dans les études randomisées). (8)
- Insuffisance rénale nécessitant une adaptation de dose sans arrêt de traitement.
- Risque de diabète : les statines peuvent favoriser une hyperglycémie nécessitant un traitement hypoglycémiant chez les patients à risque élevé.

### I.5. Les principaux essais cliniques portant sur les différentes statines

#### a. La pravastatine

Différentes études ont été menées :

- Essai WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)(9)

Essai réalisé en prévention primaire, randomisé, en double aveugle, comparant la pravastatine 40mg à un placebo dans la survenue d'infarctus du myocarde non fatal ou décès dans les suites d'une maladie coronarienne. Les patients étaient en moyenne âgés de 55 ans, tous des hommes, avec une hypercholestérolémie. D'autres facteurs de risque cardio-vasculaires pouvaient être présents. Le suivi a été en moyenne de 4,9 ans.

Les résultats montrent une diminution de la mortalité totale de 22%, une diminution de la mortalité coronarienne de 33%, une diminution de la mortalité d'origine cardiovasculaire de 32%.

Cependant, la population d'étude écossaise n'est pas tout à fait transposable à la population française ; de plus, une part importante de cette population possédait des antécédents vasculaires, il ne s'agit plus d'une véritable étude de prévention primaire.

- Essai MEGA (Members of The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese ) (10)

Essai réalisé au Japon, en prévention primaire, comparant la pravastatine à petites doses (10 à 20mg) associée à des règles hygiéno-diététiques à un régime seul chez des patients (hommes et femmes) en moyenne âgés de 58 ans présentant une

hypercholestérolémie modérée à l'inclusion. La durée moyenne de suivi était de 5,3 années. Le critère de jugement principal était la survenue d'un premier événement coronarien.

Les résultats montrent une diminution de 33% de survenue d'un premier événement coronarien chez les patients prenant la pravastatine par rapport aux patients ayant réalisé le régime seul.

- Essai CARE : The Cholesterol And Recurrent Events trial(11)

Essai randomisé en double aveugle qui comparait la pravastatine 40mg à un placebo. Le critère de jugement principal était le décès coronaire ou l'infarctus du myocarde (IDM) non fatal chez des patients coronariens avec un LDL entre 1,15 et 1,74g/L. L'âge moyen était de 59 ans, avec 14% de femmes. La durée moyenne de suivi était de 4,9 ans.

Les résultats montrent une réduction des décès coronariens et IDM non mortels de 24% dans le groupe pravastatine par rapport au groupe placebo, une diminution des IDM non mortels de 23%. Il n'y a pas de différence significative de mortalité totale.

- Essai LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease study group)(12)

Cet essai randomisé en double aveugle en prévention secondaire, réalisé en Nouvelle-Zélande et en Australie, évaluait l'effet de la pravastatine 40mg comparé à un placebo sur la mortalité coronarienne chez des patients avec un angor instable ou un IDM. Les patients, hommes et femmes, étaient âgés de 31 à 75 ans. La durée moyenne de suivi était de 6 ans. Le critère de jugement principal était la mortalité coronarienne.

Les résultats ont montré une réduction de la mortalité coronarienne de 24% dans le groupe pravastatine.

- Essai PROSPER : PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (13)

Essai de prévention primaire et secondaire chez le sujet âgé de 70 à 82 ans, ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou à haut risque d'en développer une. L'essai était réalisé dans 3 pays : Ecosse, Irlande et Pays-Bas. L'objectif était d'évaluer l'effet de la pravastatine 40mg sur l'apparition d'évènements coronariens comparé à un placebo. L'objectif principal était la survenue de maladie coronaire, d'IDM non

mortel ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) fatal ou non. La durée moyenne de suivi était de 3,2 ans.

Les résultats ont montré une diminution de 15% du critère de jugement principal composite et une diminution de 19% des accidents coronariens. Il n'y a eu pas de différence significative concernant la survenue d'AVC.

#### b. La simvastatine

Les différents essais menés :

- Essai 4S : Scandinavian Simvastatin Survival Study (14)

Essai de prévention secondaire, randomisé en double aveugle. Il a évalué l'effet de la simvastatine sur la mortalité et la morbidité chez des patients atteints de maladie coronaire. Réalisé en Scandinavie, l'âge moyen était de 58 ans pour les hommes, 60 ans pour les femmes. Le taux de LDL moyen était de 1,88g/L. Le suivi a été de 5,4 ans. Le critère de jugement principal était la mortalité totale. Il y avait de nombreux critères d'exclusions (IDM datant de moins de 6 mois, angioplastie coronaire en prévision, FA, insuffisance valvulaire, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance hépatique, angor instable, angor de Prinzmetal, hypercholestérolémie secondaire, femmes pré-ménopausées...)

Les résultats ont montré une diminution de 30% de la mortalité totale dans cette population.

- Essai HPS : Heart Protection Study (15)

Essai de prévention primaire et secondaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire (diabète, antécédents d'AVC, AOMI, maladie coronaire, hommes de plus de 65 ans hypertendus). Réalisé au Royaume-Uni, il incluait des patients de 40 à 80 ans, dont 25% de femmes. L'objectif était de comparer la simvastatine 40mg à un placebo sur la survenue d'évènements coronariens. Le taux de LDL était normal à l'inclusion. Le suivi a duré 5 ans. Le critère de jugement principal était la mortalité totale.

Les résultats ont montré une réduction de la mortalité totale de 13% dans le groupe simvastatine.

### c. L'atorvastatine

- ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)(16)

Essai réalisé au Royaume-Uni et en Irlande, chez des patients hypertendus, avec un taux de cholestérol total inférieur ou égal à 6,5mmol/l, sans antécédents d'IDM, mais ayant au moins trois facteurs de risque cardiovasculaires. L'âge moyen était de 63 ans. Les patients étaient répartis en deux groupes : l'un recevant l'atorvastatine 10mg et l'autre recevant le placebo. Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant les IDM non fatals et les évènements coronariens fatals. Le suivi a été de 3,3 ans, initialement prévu 5 ans, mais arrêté prématurément en raison des avantages observés dans le groupe atorvastatine. Les mortalités globale et cardiovasculaire n'ont pas été réduites de façon significative. Il y a eu diminution de 36% des évènements coronariens du critère principal.

- CARDS (Collaborative Atorvastatine Diabet Study)(17)

Essai réalisé au Royaume-Uni et en Irlande, qui évaluait les effets d'un traitement par atorvastatine 10mg en prévention primaire chez des patients diabétiques de type 2 sans hypercholestérolémie mais présentant un des critères suivants : HTA traitée ou non, rétinopathie, micro ou macroalbuminurie, tabagisme non sevré. Les patients, hommes et femmes, étaient âgés entre 40 et 75 ans. Le critère de jugement principal était un critère composite associant IDM, décès coronarien, arrêt cardiaque réanimé, nécessité d'une revascularisation coronarienne, survenue d'un AVC. Le suivi a été arrêté 2 ans plus tôt. Les résultats montraient une diminution du critère principal de 37% dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

- MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)(18)

Etude de prévention secondaire réalisée chez des patients hospitalisés ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA). L'objectif était de démontrer qu'une intervention précoce sur le cholestérol en phase aiguë diminuait la mortalité ou la survenue d'évènements ischémiques aigus. Les patients recevaient 80mg d'atorvastatine ou un placebo. Le critère de jugement principal était un critère combiné comprenant : décès, IDM non mortel, arrêt cardiaque réanimé, hospitalisation pour récurrence ischémique. Le suivi a été de 4 mois. Après 4 semaines de traitement, il y avait une

diminution de 16% des évènements coronariens majeurs dans le groupe traité. Les AVC fatals ou non avaient diminué de 50%.

- PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) (19)

Cette étude cherchait à démontrer l'intérêt d'un traitement par atorvastatine 80mg par rapport à un traitement par pravastatine 40mg chez des patients ayant un SCA, hospitalisés depuis moins de 10 jours. Un groupe a reçu atorvastatine 80mg, l'autre groupe pravastatine 40mg. Le suivi a été de 2 ans. Le critère de jugement principal était composite : décès toutes causes, SCA nécessitant hospitalisation ou revascularisation à plus de trente jours de la randomisation, AVC.

Les résultats ont montré une diminution de 16% du critère combiné dans le groupe atorvastatine par rapport au groupe pravastatine.

#### d. La fluvastatine

- Essai LIPS (Lescol Intervention Prevention Study) (20)

Essai de prévention secondaire chez des patients ayant eu une angioplastie coronaire. Essai multicentrique réalisé en Europe, au Canada et au Brésil. Les patients étaient âgés de 18 à 80 ans. Ils étaient divisés en deux groupes : l'un recevant 80 mg de fluvastatine par jour et l'autre un placebo. Le suivi était de 4ans. Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement coronaire grave : décès d'origine coronarienne, IDM non fatal, procédure de revascularisation.

Les résultats ont montré une diminution de 22% des évènements coronaires graves dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

#### e. La rosuvastatine

- Essai JUPITER (Justification for the Use of Statins in prevention : An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)

L'objectif de l'étude était de démontrer l'intérêt d'un traitement par rosuvastatine 20mg chez des patients en prévention primaire sans hypercholestérolémie, mais avec un taux de CRP modérément accru. L'âge moyen était de 66ans, comprenait 38% de

femmes. Le critère de jugement principal était la survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation artérielle, décès d'origine cardiovasculaire). L'étude a été interrompue à 1,9 ans, initialement prévue pour durer 5 ans. Le traitement par rosuvastatine avait permis une réduction relative de 44% de survenue du premier événement cardiovasculaire.

## I.6. Les recommandations de prescription des statines

### a. Les recommandations françaises(21)

Les recommandations françaises n'ont pas évolué depuis 2005. Elles sont basées sur les différentes études portant sur les statines citées plus haut.

Elles prennent en compte différents facteurs de risques pour estimer le niveau de risque cardiovasculaire d'un patient :

- L'âge :
  - Homme de 50 ans ou plus
  - Femme de 60 ans ou plus
- Les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
  - IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent masculin du premier degré
  - IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent féminin du premier degré
- Tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans
- Hypertension artérielle (HTA) permanente traitée ou non
- Diabète de type 2 traité ou non
- High-Density Lipoproteins (HDL-c)  $\leq 0,4\text{g/L}$  quel que soit le sexe

Un HDL-c  $\geq 0,6\text{g/L}$  est considéré comme un facteur protecteur et conduit à soustraire un facteur de risque.

L'indication de traitement par statines va dépendre du taux de LDL-c et du nombre de facteurs de risques associés.

L'objectif thérapeutique est le suivant :

- LDL-c < 2,20g/l en l'absence de facteurs de risque
- LDL-c < 1,90g/l en présence d'un facteur de risque
- LDL-c < 1,60g/l en présence de deux facteurs de risque
- LDL-c < 1,30 g/l en présence de plus de deux facteurs de risque
- LDL-c < 1g/l chez un patient à haut risque cardiovasculaire (prévention secondaire ou diabétique de type deux à haut risque)

#### b. Les recommandations européennes(22)

Publiées en 2012, les recommandations européennes de prescription de statines sont plus restrictives. Elles recommandent de se baser sur le calcul du risque cardiovasculaire à l'aide de l'échelle SCORE. Elle prend en compte, l'âge, le sexe, la pression artérielle, le tabagisme et le ratio cholestérol total/HDL-c. Ce calcul ne peut s'appliquer qu'à une population de moins de 65 ans, et ne prend pas en compte le diabète.

Avec le système SCORE, on obtient différents niveaux de risque :

- Risque faible (SCORE <1)
- Risque modéré (SCORE entre 1 et 5)
- Risque élevé (SCORE entre 5 et 10)
- Risque très élevé (prévention secondaire, diabète avec micro albuminurie, insuffisance rénale chronique modérée à sévère)

Les indications de traitement vont dépendre du risque SCORE et du taux de LDL-c (Annexes 1 et 2).

Il n'est pas recommandé de traiter quand le SCORE total est inférieur à 5, quelque soit le niveau de LDL-c.

#### c. Les recommandations américaines(23)

En 2013, l'American Heart Association et l'American College of Cardiology ont publié des recommandations. En prévention primaire, elles ne prennent pas en compte la

population âgée de 75 ans et plus. Il est préconisé de traiter les patients selon les critères suivants :

Prévention primaire :

- LDL-c  $\geq$  1,90 g/L (si  $\geq$  21 ans, après avoir éliminé les causes secondaires)
- Entre 40 et 75 ans, en cas de diabète avec un LDL-c entre 0,7 et 1,89g/L.
- Entre 40 et 75 ans sans diabète mais avec un risque cardiovasculaire à 10 ans  $>$  7,5%

Le calculateur de risque a été conçu à partir de plusieurs cohortes : la Framingham Heart Study (FHS), l' Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, la Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), et la Cardiovascular Health Study (CHS). Il prend en compte le sexe, l'âge, le taux de cholestérol total, de HDL-c, la pression artérielle, l'ethnie, le diabète, le tabagisme, le traitement de l'HTA. On obtient un risque cardiovasculaire à 10 ans.

En prévention primaire, il est préconisé d'utiliser un traitement par statines d'intensité appropriée en fonction du risque estimé et de l'objectif de diminution attendue du LDL-c :

- Baisse attendue de  $\geq$ 50% : traitement de haute intensité (Rosuvastatine 20mg, Atorvastatine 40 ou 80mg)
- Baisse attendue entre 30 et 50% : traitement de moyenne intensité (Rosuvastatine 10mg, Atorvastatine 10mg, Simvastatine 20 ou 40mg, Pravastatine 40mg, Fluvastatine 40 ou 80mg)
- Baisse attendue  $<$  30% : traitement de faible intensité (Simvastatine 10mg, Pravastatine 10 ou 20 mg, Fluvastatine 20 ou 40mg)

En prévention secondaire, il est recommandé d'utiliser :

- $\leq$  75 ans : Statine d'intensité élevée
- $\geq$ 75 ans : Statine d'intensité modérée, selon la balance bénéfice-risque.

Ces recommandations actuellement discutées en Europe, conduiraient à une augmentation importante de la prescription de statines, notamment en prévention primaire.

## I.7. La particularité du sujet âgé

Les patients âgés, en particulier après 75 ans, ont plus souvent des comorbidités, et une poly médication. Il existe alors plus de risques d'interactions médicamenteuses pouvant augmenter le risque d'effets indésirables et ainsi diminuer le potentiel bénéfice des statines.

A cet âge, il existe des modifications du métabolisme du cholestérol. Après 70 ans, le taux de cholestérol total et celui de LDL diminuent. On peut attribuer cette diminution à plusieurs facteurs : réduction de la synthèse endogène et de l'absorption du cholestérol, comorbidités (hypothyroïdie, diabète, maladies rénales), facteurs environnementaux (dénutrition, activité physique, obésité...)

L'impact de l'hypercholestérolémie s'amenuise avec l'âge. Certaines études n'ont pas mis en évidence de surmortalité cardiovasculaire en cas d'hypercholestérolémie chez les patients très âgés.(24)

La méta-analyse d'AFILALO, publiée en 2008, reprenait les critères d'inclusion de l'étude PROPSER, avec un âge minimal de 65 ans et un suivi minimal de 6 mois, ainsi qu'une pathologie coronarienne documentée. Il s'agissait d'une méta-analyse réalisée en prévention secondaire. 19569 patients âgés de 65 à 92 ans, ont été suivis pendant 4,9ans. Cette étude a montré une réduction relative de la mortalité toutes causes de 22%, la mortalité coronarienne de 30%, IDM non fatal de 26%, et du risque d'AVC de 25%. Cette méta-analyse n'incluait aucun essai clinique étudiant la rosuvastatine et l'atorvastatine.(25)

Actuellement il n'existe aucune recommandation adaptée sur la conduite à tenir par rapport à la prescription des statines dans la population âgée.

## I.8. Le dosage du LDL en 2015

Actuellement, le diagnostic d'hypercholestérolémie et la décision de traitement médicamenteux par statines reposent sur le dosage sanguin du LDL-c. Cependant, devant le manque de données validées et les difficultés de prise en charge de l'hypercholestérolémie en pratique clinique « réelle », le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) demande une mise à jour des recommandations françaises qui ne sont plus adaptées et préconise d'abandonner la stratégie

thérapeutique ciblée sur le taux de LDL-c et son contrôle régulier. La HAS prévoit des nouvelles recommandations pour 2016(26).

Les principaux enjeux de ces recommandations seront d'améliorer la prise en charge de l'hypercholestérolémie dans le cadre de la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Il y aura deux axes principaux :

- D'une part une meilleure identification des sujets à risque cardiovasculaire en prévention primaire, grâce à l'utilisation d'une échelle standard d'évaluation du risque cardiovasculaire.
- D'autre part, permettre une prescription médicamenteuse, lorsqu'elle sera nécessaire, adaptée à l'objectif thérapeutique, en prévention primaire ou secondaire.

## I.9. Objectif de l'étude

Notre étude a porté sur la délivrance des statines dans la population âgée de plus de 75 ans.

Notre travail avait pour objectif de décrire, entre Janvier 2013 et juillet 2015, le profil des délivrances de statines chez les patients de 75 ans et plus, dans la région Midi-Pyrénées.

## II. METHODE

### II.1. Schéma d'analyse et méthode de recherche

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive longitudinale, concernant toutes les délivrances de statines, chez les patients de 75 ans et plus, entre janvier 2013 et juillet 2015, dans la région Midi-Pyrénées, en France. Cette étude a été réalisée à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) à partir du fichier SNIIRAM. Ont été incluses, toutes les prescriptions de statines des sujets âgés de 75 ans et plus. Certaines caisses, dont la gestion est assurée au niveau national (officiers du culte, marins-pêcheurs...) ne faisaient pas partie du fichier SNIIRAM.

### II.2. Recueil des données

L'extraction des données a été réalisée par un médecin de la CNAM-TS au moyen de requêtes informatiques interrogeant la base de remboursement SNIIRAM de la CNAMTS, tous régimes confondus.

Pour réaliser cette extraction, il a utilisé le Code Identifiant Produit (CIP) de chaque principe actif. Ce code comporte 13 chiffres et identifie chaque présentation (dosage, forme galénique, nombre de comprimés par boîte). Il a ainsi été obtenu un nombre de boîtes délivrées sur la période allant de janvier 2013 à juillet 2015.

Les associations comprenant des statines (Inegy®, Caduet®, Vytorin®, Pravastatin®) ont également été incluses dans l'étude à l'aide de leur code CIP.

Tout cela était détaillé dans un fichier Excel.

### II.3. Traitement des données et analyse statistique

A partir du nombre de boîtes obtenu, nous avons calculé pour chaque principe actif la DDD (Defined Daily Dose) correspondante.(27)

L'unité de DDD est la dose d'entretien moyenne fixée par le centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé sur le médicament, par jour, pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte.

Il s'agit d'une estimation, et ne reflète pas nécessairement la dose journalière recommandée, prescrite ou réellement prise par le patient.

Chaque principe actif a une DDD définie.

- Pour la Pravastatine : 30 mg
- Pour la Simvastatine : 30 mg
- Pour l'Atorvastatine : 20 mg
- Pour la Fluvastatine : 60 mg
- Pour la Rosuvastatine : 10 mg

Pour réaliser ce calcul de la DDD par boîte (DDD/boîte) et de la DDD par mois (DDD/mois), nous avons utilisé la méthode suivante :

- $DDD/boîte = (\text{nombre de comprimés par boîte} \times \text{dosage en principe actif}) / DDD$
- $DDD/mois = DDD/boîte \times \text{nombre de boîtes délivrées dans un mois.}$

Durant notre période d'étude, entre janvier 2013 et juillet 2015, nous avons obtenu chaque mois, pour chaque principe actif, une DDD/boîte et une DDD/mois.

D'abord, nous avons additionné le nombre de DDD/mois de tous les codes CIP d'un même principe actif.

Nous avons ensuite additionné le nombre de DDD/mois pour chaque principe actif et avons ainsi obtenu une courbe d'évolution des délivrances du principe actif correspondant.

Pour obtenir le nombre de patients traités sur la période, nous avons utilisé des données agrégées sur six mois ce qui nous permettait d'avoir des valeurs exactes du fait des conditionnements de 3 mois de chaque principe actif.

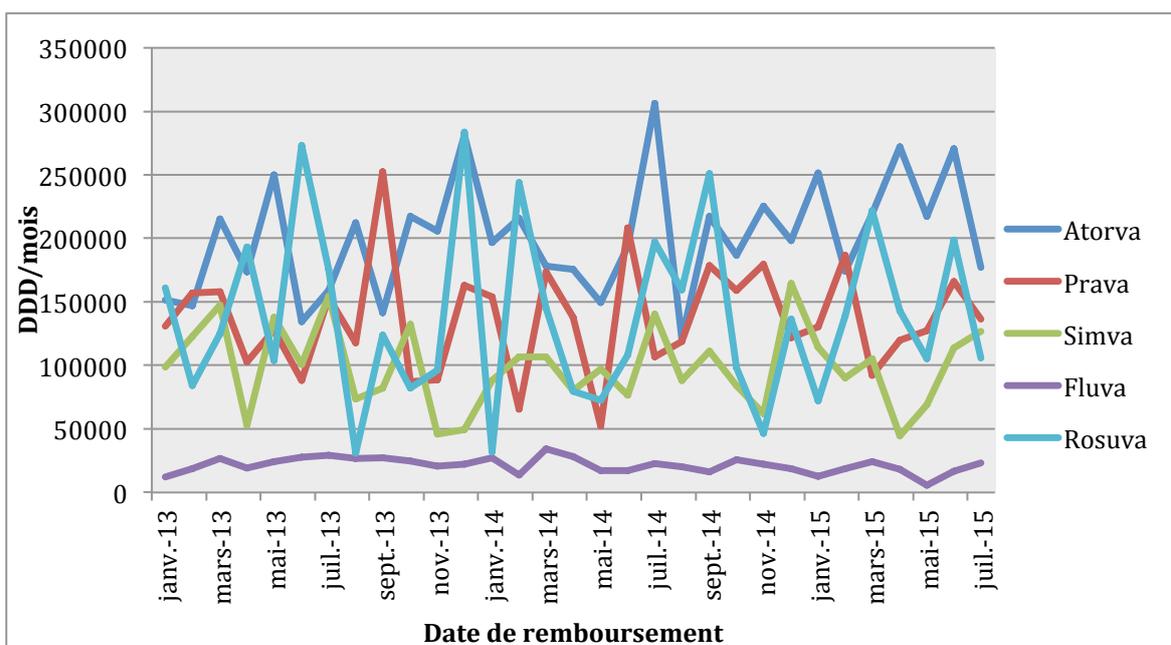
Nous avons donc obtenu le nombre de patients traités au total, mais également pour chaque principe actif.

### III. RESULTATS

#### III1. Profil de délivrance des statines en fonction de la DDD par mois

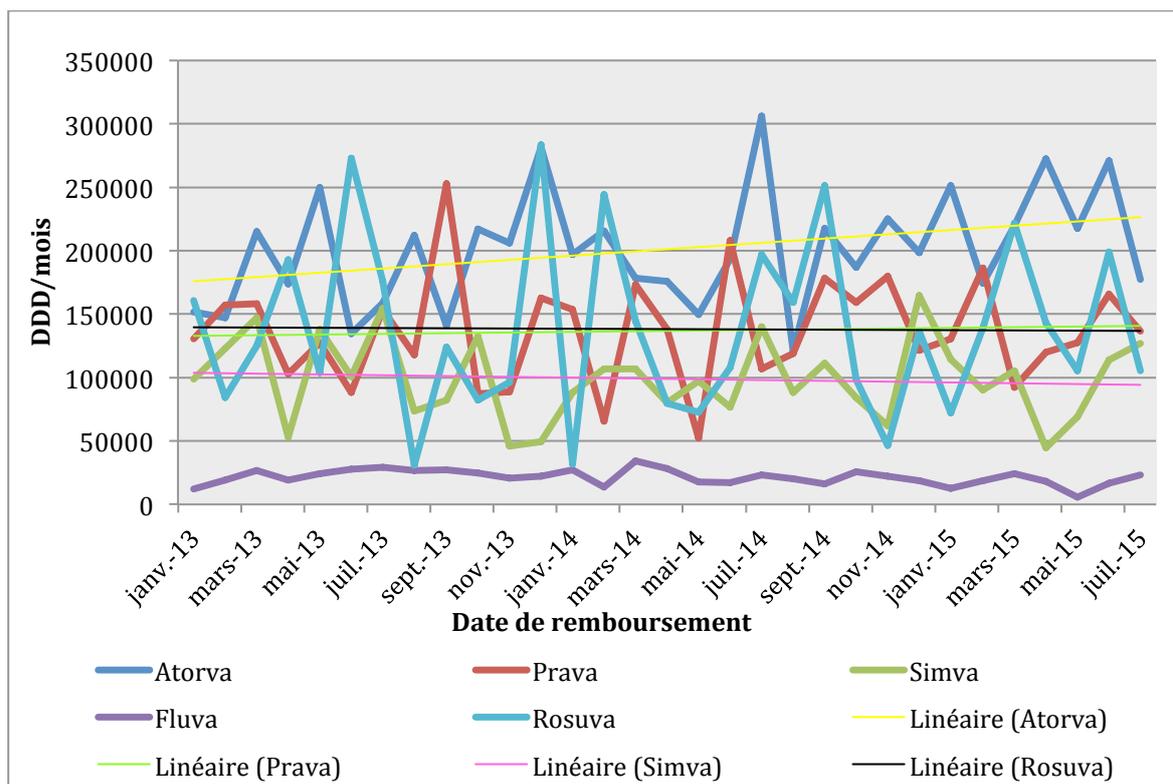
L'atorvastatine est la statine la plus délivrée, avec une tendance à l'augmentation de délivrance au cours de notre suivi dans notre population de sujets de 75 ans et plus (graphiques 1 et 2). La rosuvastatine et la pravastatine ont des profils similaires de délivrance. La statine la moins représentée est la fluvastatine.

Concernant les associations contenant une statine, la simvastatine associée à l'ézétimibe est la plus délivrée (graphique 3 et annexe 4).



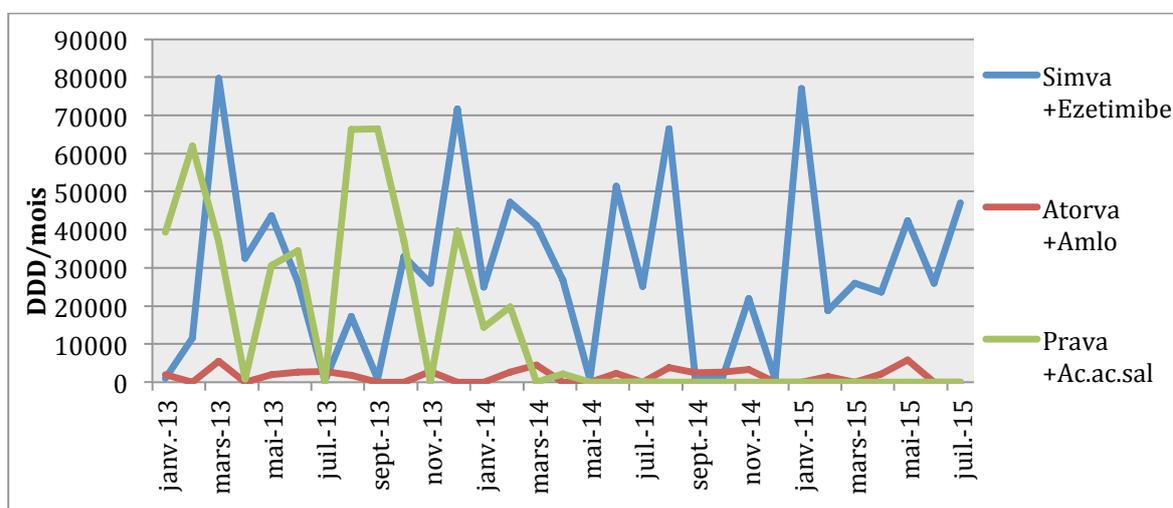
Graphique 1 Profil de délivrance de statines hors associations en DDD/mois

L'atorvastatine est le principe actif le plus délivré, avec une augmentation des délivrances sur la période étudiée.

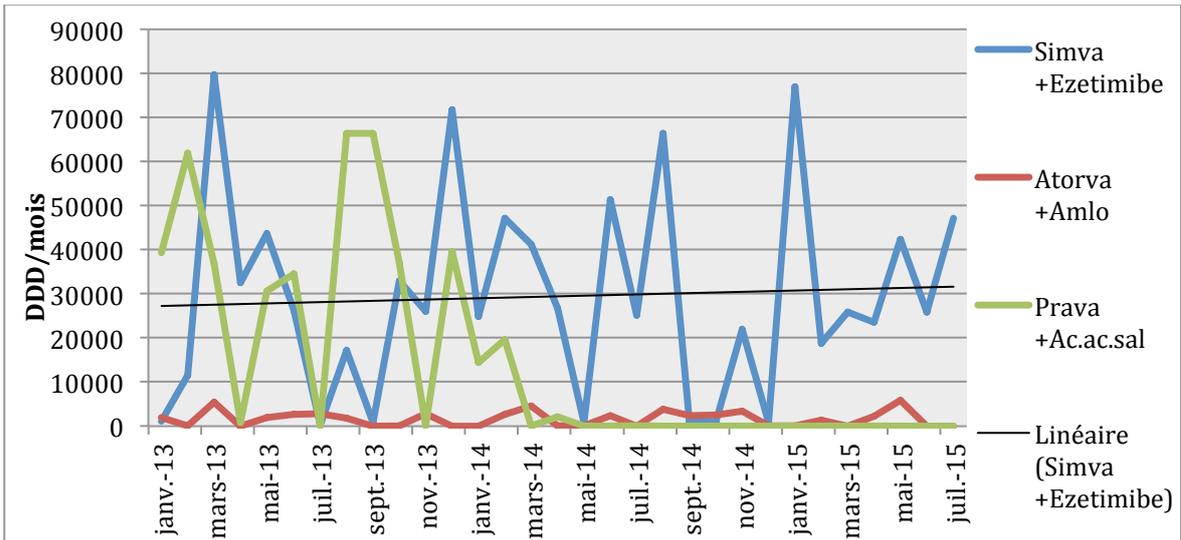


Graphique 2 Profil de délivrance de statines hors associations en DDD/mois avec courbes de tendance

Il y a une nette diminution de la délivrance de la pravastatine associée à l'acide acétylsalicylique, correspondant d'abord à une rupture de stock puis au retrait du marché en août 2014. (Graphiques 3 et 4)



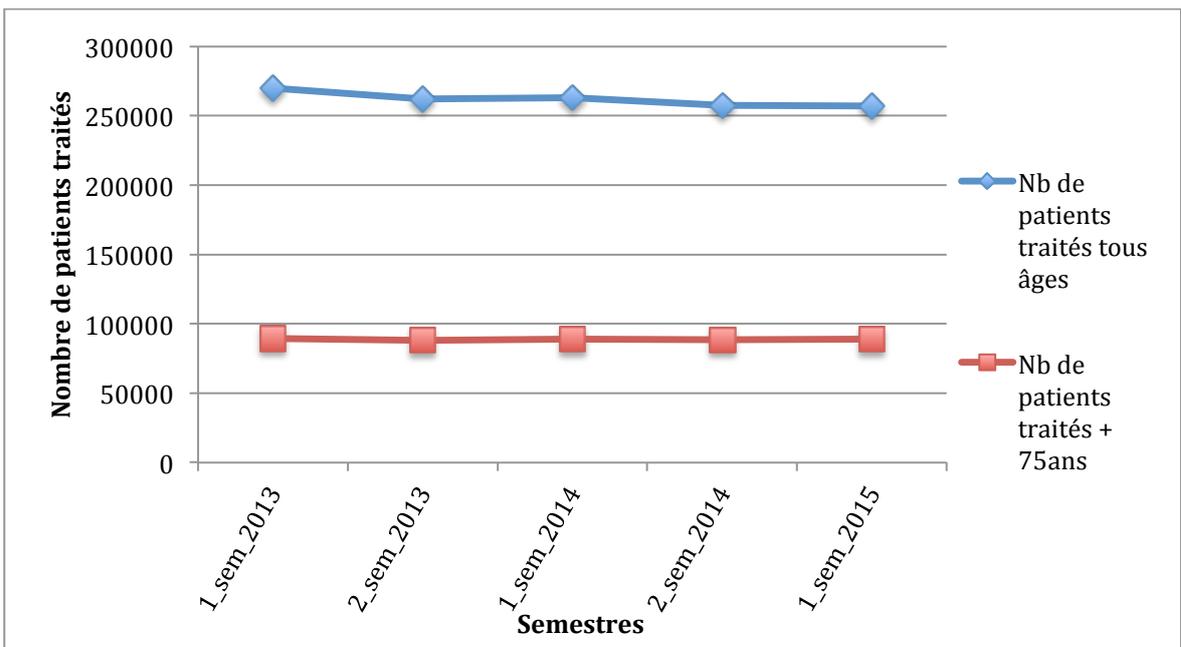
Graphique 3 Profil de délivrance des associations contenant une statine, en DDD/mois



Graphique 4 Profil de délivrance des associations contenant une statine en DDD/mois, avec courbes de tendance

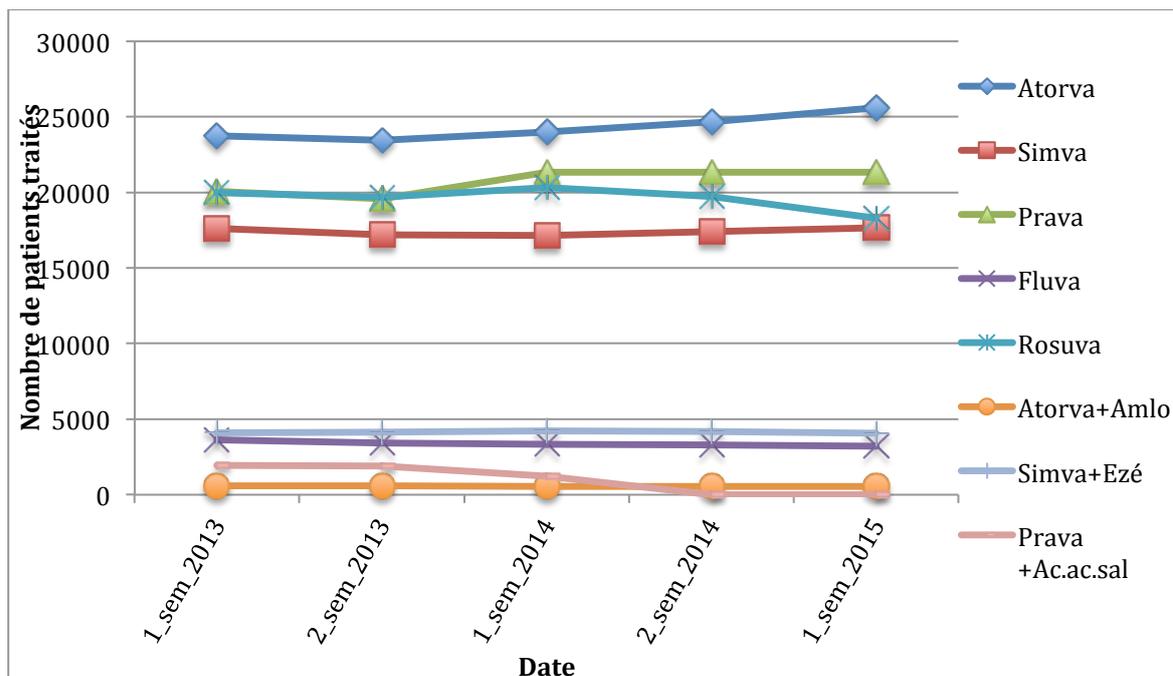
### III.2. Nombre de patients traités par semestre

Le nombre de patients traités est stable durant notre suivi, environ 262000 patients en population générale, et 89000 chez les patients de 75 ans et plus (annexe 5).



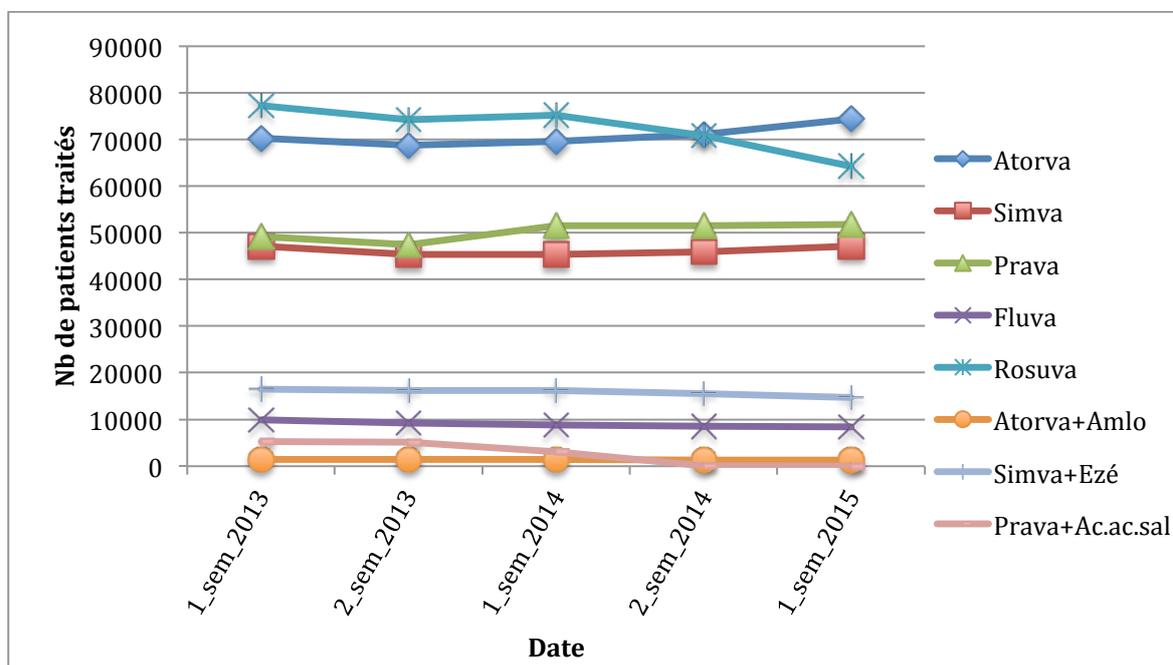
Graphique 5 Nombre patients traités dans la population générale et chez les + de 75 ans

Dans la population des plus de 75 ans, l'atorvastatine est la plus délivrée (27,34%), suivie par la pravastatine (23,33%). On note une diminution de la délivrance de rosuvastatine. (Graphique 6 et annexe 7)



Graphique 6 Nombre de patients de + 75 ans traités, par classe ATC

Dans la population générale, la rosuvastatine est la plus délivrée (27,6%), mais l'on constate une diminution de délivrance au profit de l'atorvastatine (27%). La pravastatine et la simvastatine sont délivrées de façon similaire (respectivement 19,2% et 17,6%). (Annexe 6)



Graphique 7 Nombre de patients traités en population générale, par classe ATC

#### IV. DISCUSSION

Notre étude montre que, en Midi-Pyrénées, l'atorvastatine est la statine la plus délivrée dans notre population, devant la rosuvastatine. Nous remarquons qu'il existe une tendance à l'augmentation de la délivrance de l'atorvastatine au sein de la base de données du SNIIRAM en Midi-Pyrénées.

Notre travail met en évidence que la délivrance de statines et des associations contenant une statine est stable sur la période étudiée, et concerne environ 89000 patients de 75 ans et plus, en Midi-Pyrénées. Dans cette même population, l'atorvastatine est délivrée chez près de 27,3% des sujets.

La principale limite de notre travail est que nous ne pouvons pas faire la distinction entre les délivrances de statines en prévention primaire et secondaire. La seule délivrance de statines ne suffit pas à connaître le statut cardiovasculaire du patient. La population étudiée concerne la population âgée de 75 ans et plus en Midi-Pyrénées. Elle n'est pas représentative de la population française générale, du fait de variations inter-régionales importantes. Nous ne pouvons donc pas extrapoler nos résultats à l'ensemble de la population française âgée de 75 ans et plus.

Nous ne pouvons pas savoir si les variations de délivrance de statines observées dans l'analyse des résultats sont liées à des changements de traitement (échange entre deux statines), des initiations ou des arrêts de traitement par statines.

Notre travail comporte des forces importantes. Il s'agit d'une étude pour laquelle la période de recueil est importante : deux ans et sept mois, ce qui permet d'avoir une idée objective de l'évolution des délivrances de statines dans cette population.

Une autre force de l'étude est l'échantillon représentatif de la population âgée de 75 ans et plus en Midi-Pyrénées car les données proviennent de la base de remboursement du SNIIRAM où la majorité des caisses sont représentées, à l'exception des caisses gérées au niveau national dont celles des officiers du culte et des marins-pêcheurs.

Notre méthode statistique utilisant le calcul des résultats en DDD/mois permet d'augmenter la fiabilité de nos résultats en comparant la délivrance des différentes statines délivrées à différentes posologies sur une période de plus de deux ans.

Notre étude révèle une stabilité dans la délivrance des statines, entre janvier 2013 et juillet 2015, dans la population âgée de 75 ans et plus, en Midi-Pyrénées.

Les statines les plus délivrées sont l'atorvastatine (27,4%), suivie de la rosuvastatine (23,3%). Nos résultats sont concordants à ceux observés dans la littérature pour une population d'adultes plus jeunes : le rapport de l'Assurance Maladie de 2013 sur l'usage des statines décrit que la prescription de l'atorvastatine représente 32,4% des parts de marché.(2)

Nous relevons une tendance à l'augmentation de délivrance de l'atorvastatine sur la période. Nous observons également une diminution de la délivrance de rosuvastatine à partir du 2<sup>ème</sup> semestre 2014. Nos résultats peuvent s'expliquer par le rapport de l'Assurance Maladie sur les dépenses de soins en 2014 et du premier semestre 2015 qui décrit une décroissance en terme de dépenses, soit une économie de 138,5 millions d'euros, attribuée à la baisse des tarifs des médicaments, grâce aux génériques, ainsi qu'à l'initiation de la demande d'entente préalable à la prescription de la rosuvastatine. La rosuvastatine reste toutefois le 2<sup>ème</sup> médicament le plus prescrit en terme de montant de remboursement, (28).

Dans la population générale en Midi-Pyrénées, on constate que la rosuvastatine est la statine la plus délivrée en nombre de patients traités. Cette tendance va s'inverser au cours du 2<sup>ème</sup> semestre 2014.

Cette diminution de délivrance de rosuvastatine peut être attribuée à l'obligation de demande d'entente préalable à réaliser auprès de la Sécurité Sociale avant toute initiation de rosuvastatine ou de simvastatine + ézétimibe. (29) Cette obligation est liée au coût que représente la rosuvastatine et la simvastatine associée à l'ézétimibe pour l'Assurance Maladie, ainsi qu'au non respect des recommandations de la HAS. Une étude menée par la CNAMTS sur près de 165000 patients ne retrouve pas de différence significative sur la morbimortalité entre la rosuvastatine à 5mg et la simvastatine à 20mg. Il n'y aurait donc pas de raison de prescrire la rosuvastatine plutôt qu'une autre statine.(30)

La délivrance de pravastatine et de simvastatine est stable sur la période étudiée dans notre population. La pravastatine est plus délivrée que la simvastatine dans la population âgée de 75 ans et plus. Cette différence de délivrance entre les deux statines recommandées peut s'expliquer par le fait que la pravastatine est la seule statine étudiée chez la personne âgée via l'étude PROSPER.

Nous savons que la pravastatine est la statine la plus ancienne, avec la simvastatine. Or, certaines spécialités non génériques de la simvastatine (Lodalès®) ont été retirées du marché dans les années 2000, tandis que les spécialités non génériques de la pravastatine (Elisor®, Vasten®) sont toujours commercialisées. Ceci peut être une explication à la délivrance supérieure de pravastatine sur la simvastatine. Il y aurait moins de changement de la pravastatine vers un autre principe actif. (31)

La fluvastatine et les associations contenant une statine sont peu délivrées en comparaison aux autres principes actifs. On observe une franche diminution de la délivrance de l'association contenant pravastatine et acide acétylsalicylique. Ceci s'explique par une rupture de stock survenue au début de l'année 2014, puis par un retrait du marché durant l'été 2014.(32)

Nous constatons que les recommandations de la HAS datant de 2010 (33), qui recommandent la prescription de pravastatine et de simvastatine ne sont pas respectées puisque ce sont l'atorvastatine et la rosuvastatine qui sont les plus délivrées. Si l'on compare ces résultats aux autres pays d'Europe (Allemagne, Royaume-Uni, Pays-Bas, Italie, Finlande, Norvège, Espagne), on constate que la rosuvastatine occupe une place minoritaire et la simvastatine est quant à elle, la statine la plus prescrite(2).

Nous pouvons donc nous interroger sur la répartition des délivrances d'atorvastatine et de rosuvastatine. Une des explications concernant l'augmentation de la délivrance de l'atorvastatine pourrait être la mise sur le marché récente de la forme générique depuis 2010 (31). La mise sur le marché de la forme générique n'entraînerait pas de changement de prescription de l'atorvastatine vers une autre statine non générique. Cependant, certaines études ont montré que les molécules disposant d'une présentation générique rencontraient encore certaines limitations à leur prescription. Un travail de thèse réalisé en 2014 posait cette même question. Trois freins à la prescription des génériques avaient été retenus : (34)

- Frein administratif : complexité de l'obtention de l'AMM puis de la commercialisation.
- Frein des laboratoires pharmaceutiques qui luttent pour prolonger les brevets, adoptent des stratégies pour éviter la commercialisation des génériques (nouveaux dosages, associations de principes actifs...)
- Frein médical et des patients : convictions personnelles.

En revanche, nous savons aussi que l'Assurance Maladie mène une campagne auprès des médecins généralistes pour favoriser les prescriptions des médicaments génériques à l'aide de mesures incitatives.

D'abord, la mise en place par l'Assurance Maladie de la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP), qui a remplacé le Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI) en 2011, qui permet aux médecins généralistes de percevoir une rémunération en fonction du degré d'atteinte des objectifs de santé publique en fonction de différents indicateurs. Parmi ces indicateurs, il existe des indicateurs d'efficience. Ils concernent notamment la prescription de statines dans le répertoire générique(35).

Depuis le 19 décembre 2008, la prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) est obligatoire pour les spécialités figurant dans un groupe générique, et depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2015, elle est obligatoire pour toutes les spécialités médicamenteuses(36,37).

Concernant la délivrance de la rosuvastatine, nous pouvons nous poser la question de l'impact de l'absence de générique sur sa prescription en médecine générale et dans les autres spécialités. En effet, le fait qu'il s'agisse d'un principe actif « récent » pourrait être à l'origine d'une prescription supérieure. L'initiation de la rosuvastatine par des médecins spécialistes ou hospitaliers peut également être une raison de la délivrance supérieure aux autres statines. Une fois initié, le traitement n'est peut-être pas changé par les médecins généralistes. Nous pouvons supposer que la mise en place de la demande d'entente préalable pour la prescription de rosuvastatine a entraîné un report vers la prescription d'atorvastatine du fait des contraintes imposées par la Sécurité Sociale.

En tenant compte de l'absence de recommandations spécifiques concernant la prescription de statines chez la personne âgée de 75 ans et plus, on peut s'interroger sur l'indication d'une telle prescription dans cette tranche d'âge.

Or, les dernières recommandations françaises datent de 2005 et n'ont pas été actualisées (21). Elles recommandaient de se baser sur le nombre de facteurs de risque et le taux de LDL-c pour débiter un traitement. Les recommandations européennes et américaines, plus récentes, préconisent de se baser sur le calcul d'un risque cardiovasculaire. Malheureusement, ce risque n'est calculable que jusqu'à l'âge de 65 ans.(22)(23)

De nouvelles recommandations de la HAS sur la prise en charge des dyslipidémies sont prévues pour mai 2016 à la demande de la CNAMTS et du CNGE.(26)

Les statines sont malgré tout fréquemment délivrées dans cette tranche de la population. Le manque d'études réalisées pour cette catégorie de la population conduit les médecins à prescrire en tenant compte des études réalisées en population générale.

Il y a, par exemple, en Midi-Pyrénées, au premier semestre 2013, 89465 patients âgés de 75 ans et plus ayant eu une délivrance de statines, sur une population de 307000 sujets, soit 29,1% de la population âgée de 75ans qui est traitée par statines en Midi-Pyrénées.(38)

Les statines sont recommandées en prévention secondaire dans la population générale. En prévention primaire, les recommandations américaines et européennes préconisent de traiter en fonction du risque cardio vasculaire(22,23). Des méta-analyses récentes, le Cholesterol Treatment Trialists (CTT) et la revue Cochrane (39,40) concluent à une efficacité des statines en prévention primaire quant à la baisse de la mortalité toutes causes et à la diminution des accidents vasculaires (IDM, AVC). La CTT a inclut 174000 sujets issus de 27 essais cliniques randomisés, et a montré une diminution de 15% de l'incidence annuelle des évènements cardiovasculaires et de 9% de la mortalité toutes causes pour une baisse de 1,0 mmol/l de LDL-c. Chez les sujets à bas risque cardiovasculaire, la réduction absolue des évènements cardiovasculaires était de 11 pour 1000 sujets traités pendant 5 ans par réduction de 1,0 mmol/l de LDL-c. La revue Cochrane, actualisée en 2013, incluait 57000 sujets issus de 18 essais cliniques randomisés. Une réduction de 35% des évènements cardiovasculaires a été observée. Cette revue souligne la nécessité de données complémentaires sur le rapport coût-efficacité pour élargir l'utilisation des statines aux sujets à bas risque cardiovasculaire.

Encore une fois ces méta-analyses se basent sur des études réalisées en population générale.

L'essai PROSPER, seule étude réalisée dans la population de 70 à 82 ans, montre une diminution des évènements cardiovasculaires, sauf en ce qui concerne les AVC (fatals ou non) chez des patients en prévention primaire à haut risque cardiovasculaire et en prévention secondaire. Cette étude reposait sur la prescription de pravastatine 40mg. La statine la plus étudiée dans cette tranche de la population est donc la pravastatine, qui est la 3<sup>ème</sup> délivrée dans notre population.

En se basant sur les dernières recommandations américaines parues en 2013, nous pourrions nous attendre à une augmentation de la délivrance des statines. Cela n'a pas été le cas. Nous pouvons nous demander sur quelles recommandations se basent les médecins français pour prescrire les statines. L'absence de diminution des délivrances tient-elle à une peur des événements cardio-vasculaires qui pourraient survenir à l'arrêt du traitement par statines ?

Certaines études, réalisées en population générale, incluant des personnes âgées, comparant une statine (rosuvastatine) à un placebo, ne montrent pas de différence significative sur l'apparition d'évènements cardiovasculaires ou sur la mortalité toutes causes chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire (insuffisance cardiaque évoluée, insuffisance rénale)(41,42). Une autre étude comparait l'effet de deux statines : l'atorvastatine et la rosuvastatine, à doses maximales (étude SATURN), sur la progression de l'athérosclérose coronaire. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux principes actifs.(43)

En tenant compte de ces études, l'arrêt des statines n'engendrerait pas de risque cardiovasculaire supplémentaire.

Notre étude met en avant l'importance de la délivrance des statines dans la population âgée de 75 ans et plus malgré l'absence de recommandations adaptées. Ces résultats interrogent sur le statut du patient âgé en cas de prescription de statines, sommes-nous dans une situation de prévention primaire ou secondaire ? Il semble nécessaire de réaliser d'autres travaux pour étudier cet aspect de la prescription des statines.

Devant l'importance de la délivrance de la rosuvastatine, nous supposons qu'il existe encore des freins à la prescription des génériques ; la demande d'entente préalable mise en place par la sécurité sociale concernant la prescription initiale de rosuvastatine et de l'Inegy® (simvastatine +ézétimibe) est peut-être une solution pour améliorer les prescriptions. D'autres solutions, plus difficiles à mettre en place car moins acceptées par les laboratoires pharmaceutiques pourraient exister. Par exemple, fixer les prix des nouveaux médicaments au même prix que les anciens si l'Amélioration du Service Médical Rendu est supérieur à 3 (annexe 8).(44)

## V. CONCLUSION

Notre étude montre que dans la population âgée de 75 ans et plus en Midi-Pyrénées, l'atorvastatine est la statine la plus délivrée devant la rosuvastatine.

Notre travail met en avant une stabilité dans la délivrance des statines sur la période étudiée en terme de nombre de patients traités.

Cette étude révèle l'écart entre les recommandations de la HAS et la pratique clinique réelle en Midi-Pyrénées.

Certaines pistes d'amélioration des prescriptions sont évoquées. D'abord la mise en application d'une demande d'entente préalable avant toute initiation de traitement par rosuvastatine ou Inegy®. Par ailleurs, la mise en place de la ROSP en 2011 favorise la prescription dans le répertoire générique mais n'améliore pas forcément les prescriptions. Cette mesure permet à la sécurité sociale de réduire ses dépenses. Ces mesures restent insuffisantes devant l'absence de recommandations adaptées à cette tranche de la population.

Une meilleure diffusion des recommandations est indispensable pour sélectionner les patients justifiant d'un traitement par statines et écarter ceux dont le rapport bénéfices-risques d'une telle prescription ou son maintien, serait défavorable.

Cette étude souligne la nécessité de réaliser d'autres travaux dans la population âgée de 75 ans et plus afin d'évaluer le potentiel bénéfique des statines dans cette tranche de la population, ce qui permettrait d'aider les médecins prescripteurs dans la prise en charge de leurs patients.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Sheperd J, Blauw J. and al.. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial [Internet]. [cité 10 nov 2015].
2. Anonyme. Usage des statines : une structure à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins [Internet]. [cité 21 août 2015]. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
3. Anonyme. Les Comptes de la Sécurité Sociale - juin 2015 - rapport-ccss-juin2015.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2015]. [www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport-ccss-juin2015.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport-ccss-juin2015.pdf)
4. Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparaison de l'efficacité de rosuvastatine versus simvastatine en prévention primaire chez les nouveaux utilisateurs : une étude de cohorte à partir des données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. août 2014;62:S125.
5. HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines [Internet]. [cité 20 avr 2015]. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
6. Moulin P. Statines : du mécanisme d'action aux enjeux de santé publique. *Médecine Thérapeutique Endocrinol*. 27 mai 1999;1(1):99-105.
7. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. Disponible sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) [Internet]. [cité 22 sept 2015]. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)
8. Gerson M. Statines et risque musculaire. *Questions pour la pratique. Médecine*. 1 nov 2006;2(9):399-401.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 16 nov 1995;333(20):1301-8.
10. Nakaruma H, Arakawa K, Itakura K, Goto Y, Toyota N. . Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study) : a prospective randomised controlled trial [Internet]. [cité 22 sept 2015].
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 3 oct 1996;335(14):1001-9.
12. No authors listed. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 5 nov 1998;339(19):1349-57.

13. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial [Internet]. [cité 22 sept 2015].
14. Wright R, Flapan A, McMurray J, Slattery J, White H, Spaulding C, et al. Scandinavian simvastatin study (4S). *The Lancet*. 1994;344(8939):1765-8.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 6 juill 2002;360(9326):7-22.
16. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average of lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial -- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
17. MColhoun H, Betteridge JD, Durrington PN, Hitman GA, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial [Internet]. [cité 22 sept 2015].
18. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The miracl study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 4 avr 2001;285(13):1711-8.
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 8 avr 2004;350(15):1495-504.
20. Patrick WJ, Serruys MD and coll. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events following successful first Percutaneous COronary Intervention. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287 : 3215-3222 [Internet].
21. AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. [Internet]. [cité 20 avr 2015]. Disponible sur: [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie\\_reco.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_reco.pdf)
22. Anonyme. Guidelines ESC 2012 [Internet]. [cité 20 avr 2015]. Disponible sur: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/13/1635.full.pdf>
23. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. juill 2014;63(25):2889-934.

24. Friocourt P. Dyslipidémies de la personne très âgée. EMC - Traité Médecine AKOS. janv 2007;2(4):1-10.
25. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 1 janv 2008;51(1):37-45.
26. HAS. Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte ; note de cadrage en vue d'une fiche mémo. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
27. Anonyme. WHOCC - Definition and general considerations [Internet].
28. Anonyme. Depense de médicaments de l'année 2014 et du premier semestre 2015 [Internet]. [cité 10 nov 2015]. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
29. Anonyme. Décision du 24 juin 2014 relative à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la rosuvastatine [Internet]. [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
30. Anonyme. Instruction n°2014-368 du 30 décembre 2014 relative à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la rosuvastatine ainsi que l'ézétimibe, prescrit seul ou en association fixe avec de la simvastatine [Internet]. [cité 9 nov 2015]. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
31. Base Thériaque [Internet]. [cité 14 nov 2015]. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)
32. Vidal®. PRAVADUAL comprimé (pravastatine, acide acétylsalicylique) : arrêt de commercialisation et recommandations [Internet]. [cité 5 oct 2015]. [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)
33. HAS. Annexes. Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines [Internet]. [cité 20 avr 2015]. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
34. Guillot I. Etat des lieux des statines de 2009 à 2012 en Midi-Pyrénées : L'AMM du générique du Tahor® a-t-elle entraîné un report anticipatoire des prescription du Tahor® vers d'autres statines, avant sa mise en circulation dans les officines ? Th.D : Médecine générale : Toulouse : 2014 ; 1025.
35. Anonyme. Note méthodologique du dispositif de rémunération sur objectifs de santé publique des médecins traitants. Les indicateurs portant sur la qualité de la pratique médicale [Internet]. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
36. Anonyme. Code de la santé publique - Article L5125-23. Code de la santé publique.
37. Anonyme. Décret n° 2014-1359 du 14 novembre 2014 relatif à l'obligation de certification des logiciels d'aide à la prescription médicale et des logiciels d'aide à la dispensation prévue à l'article L. 161-38 du code de la sécurité sociale | Legifrance [Internet]. [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)

38. Comité départemental de développement économique des hautes pyrénées. Démographie. [www.cdde65.fr/documents/demographie.pdf](http://www.cdde65.fr/documents/demographie.pdf)
39. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*. 11 août 2012;380(9841):581-90.
40. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
41. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2 avr 2009;360(14):1395-407.
42. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 29 nov 2007;357(22):2248-61.
43. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med*. 1 déc 2011;365(22):2078-87.
44. Anonyme. Haute Autorité de Santé - Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

VII. ANNEXES

VI.1 Annexe 1 : Recommandations européennes : calcul du risque SCORE

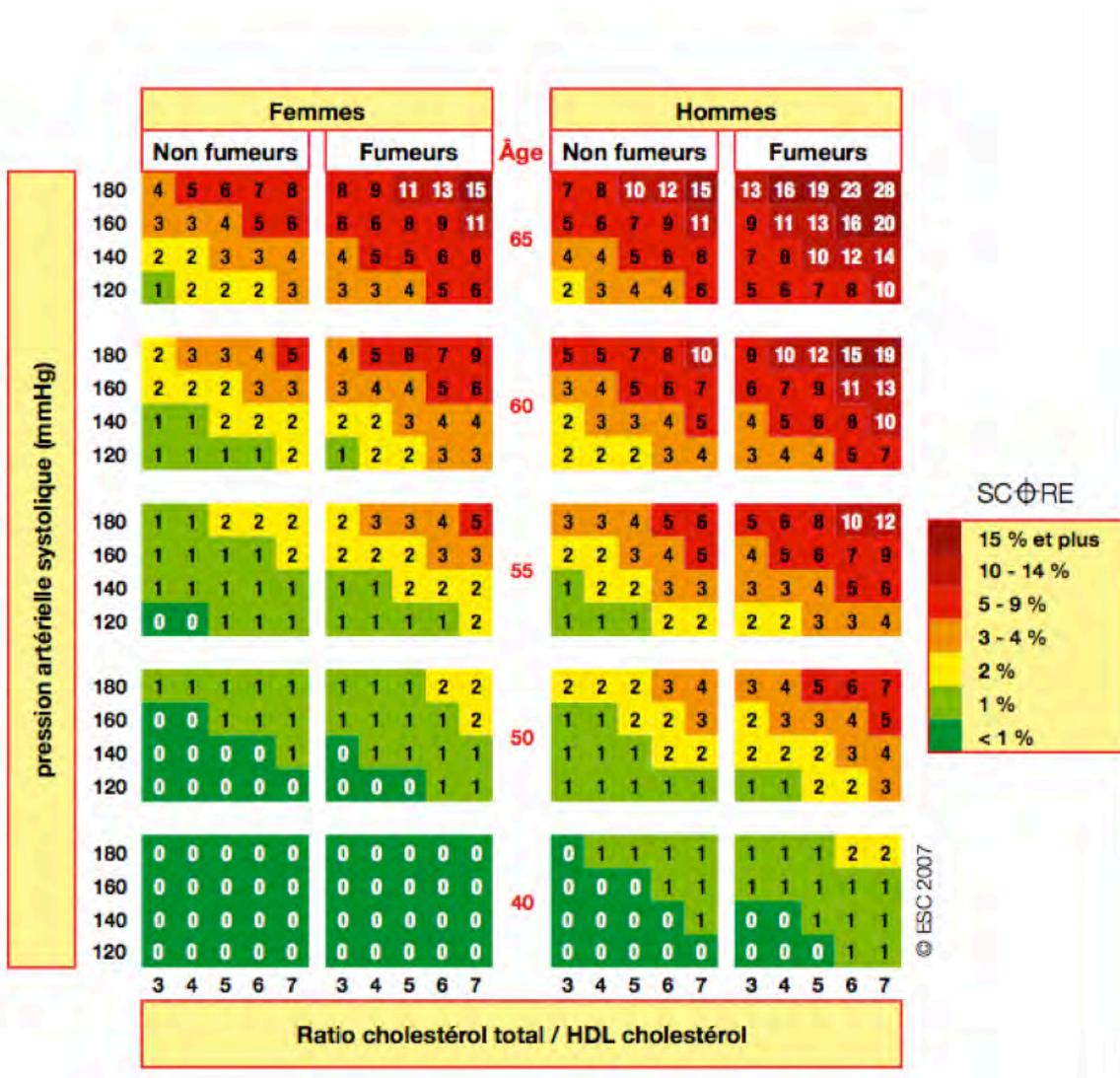


Figure 1 Evaluation du risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans.

VI.2 Annexe 2 : Indications thérapeutiques selon les recommandations européennes

Risque CV total (SCORE) %	Valeurs LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 à < 100 mg/dl 1,8 à < 2,5 mmol/l	100 à < 155 mg/dl 2,5 à < 4,0 mmol/l	155 à < 190 mg/dl 4,0 à < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
< 1	Aucune intervention sur les lipides	Aucune intervention sur les lipides	Intervention sur le style de vie	Intervention sur le style de vie	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés
Classe/niveau	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 à < 5	Intervention sur le style de vie	Intervention sur le style de vie	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments si non contrôlés
Classe/niveau	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 à < 10 ou haut risque	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate
Classe/niveau	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 ou risque très haut	Intervention sur le style de vie, envisagez des médicaments	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate	Intervention sur le style de vie et par intervention médicamenteuse immédiate
Classe/niveau	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Figure 2 Indications thérapeutiques en fonction du LDL-c et du risque SCORE

VI.3 Annexe 3 : Recommandations américaines : algorithme de choix thérapeutique

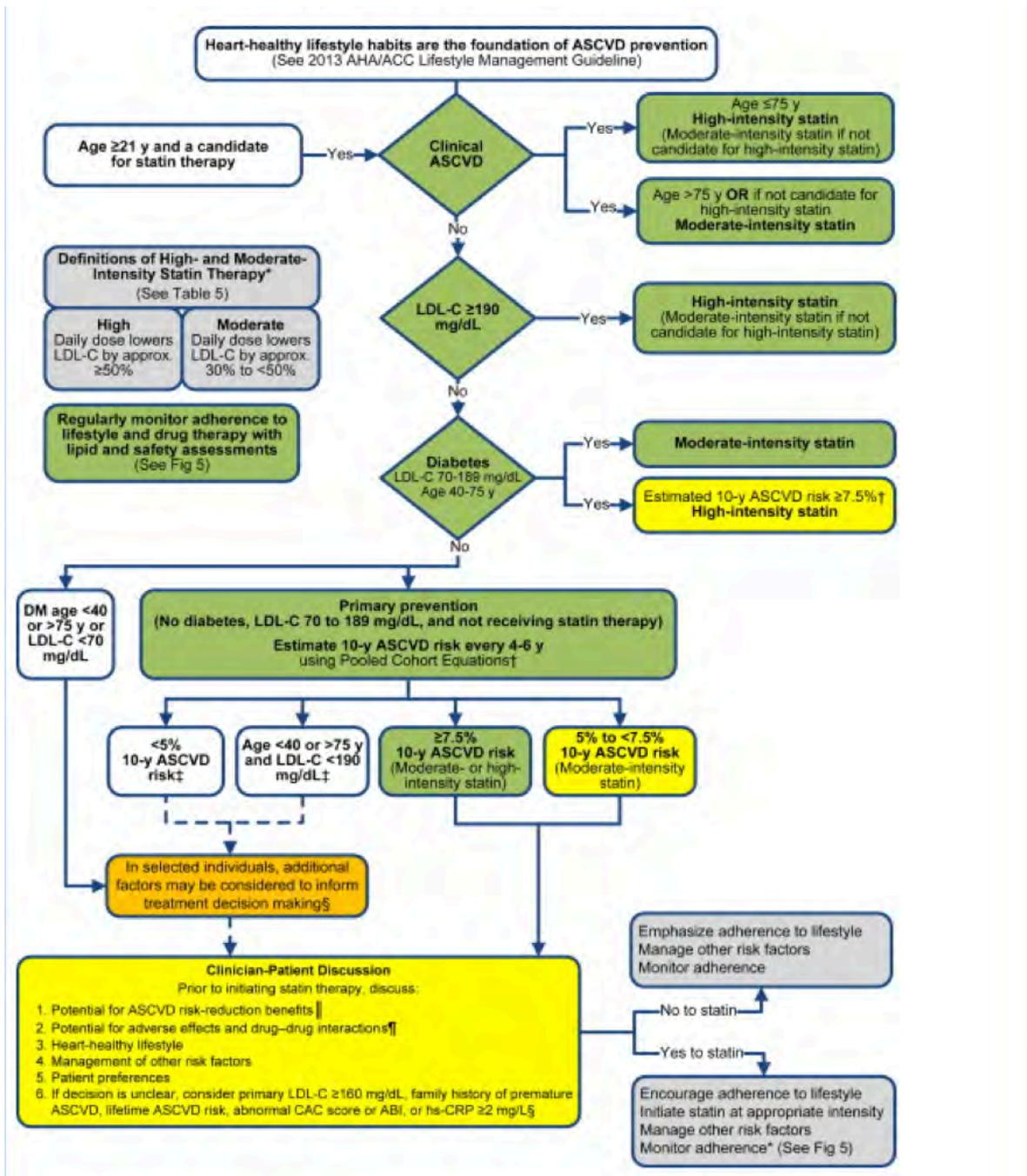


Figure 3 Algorithme de choix thérapeutique selon les recommandations américaines

VI.4 Annexe 4 : Délivrance en DDD/mois pour chaque principe actif en Midi-Pyrénées

Date	Atorva	Prava	Simva	Fluva	Rosuva	Simva+Ezetimibe	Atorva+Amlo	Prava+Ac.ac.sal
janv-13	151705	130622	98668	12199	160784	1040	1905	39360
févr-13	147203	157136	122927	18960	83982	11580	45	61920
mars-13	215094	158165	147328	26790	124995	79800	5445	36800
avr-13	173602	102773	52759	19340	193155	32540	0	840
mai-13	250085	127644	138084	24190	103590	43740	1935	30600
juin-13	134313	88205	100755	27970	272970	26220	2655	34560
juil-13	158815	153528	154482	29130	175665	240	2850	40
août-13	212259	117907	73694	26990	30855	17180	1875	66360
sept-13	141214	252685	81978	27100	123885	740	0	66480
oct-13	217236	87152	132580	24850	81900	32960	30	36960
nov-13	205839	88730	45687	20830	96165	26020	2850	40
déc-13	281326	162904	49656	22200	283514	71740	0	39680
janv-14	196817	153776	88323	27460	31875	24900	0	14440
févr-14	215749	65336	106861	13520	244095	47160	2640	19680
mars-14	178270	173372	106693	34300	144705	41280	4560	0
avr-14	175830	137968	80079	28450	79635	26720	15	2080
mai-14	149591	52173	97310	17450	72330	800	15	0
juin-14	193652	208172	76662	17400	108060	51400	2340	0
juil-14	306151	106600	140243	22970	197040	25140	0	80
août-14	121004	119042	87995	20030	159360	66480	3780	0
sept-14	217403	178515	111266	16010	251280	960	2460	0
oct-14	186848	158947	84262	25870	98051	940	2595	0
nov-14	225291	179782	61864	22080	46200	22000	3375	0
déc-14	198331	121561	164733	18800	136440	800	15	0
janv-15	251382	130397	114375	12760	71820	77020	15	0
févr-15	174203	186604	90138	18740	139065	18720	1420	0
mars-15	219476	92355	105202	24380	221790	25880	0	0
avr-15	272312	119924	44566	18270	142845	23540	2175	0
mai-15	217492	127571	69215	5680	105105	42400	5895	0
juin-15	270866	165839	113712	16910	198735	25880	0	0
juil-15	177191	136422	127028	23230	105530	47140	0	0

Figure 4 Délivrance de statines dans la population âgée de 75 ans et plus en DDD/mois par classe ATC, en Midi-Pyrénées

VI.5 Annexe 5 : Nombre total de patients traités en Midi-Pyrénées

Date	Nb de patients traités tous âges	Nb de patients traités + 75ans
1_sem_2013	270101	89465
2_sem_2013	262142	88001
1_sem_2014	262928	89105
2_sem_2014	257579	88616
1_sem_2015	256980	88949

Figure 5 Nombre de patients traités en population générale et 75 ans et plus, en Midi-

Pyrénées

VI.6 Annexe 6 : Nombre de patients traités dans la population générale, en Midi-Pyrénées

Date	Atorva	Simva	Prava	Fluva	Rosuva	Atorva+Amlo	Simva+Ezé	Prava+Ac.ac.sal
1_sem_2013	70348	47178	49213	9889	77272	1508	16566	5250
2_sem_2013	68762	45399	47472	9180	74317	1418	16196	5158
1_sem_2014	69669	45358	51578	8854	75184	1390	16295	3088
2_sem_2014	71134	45919	51488	8562	70838	1335	15560	24
1_sem_2015	74461	47124	51883	8406	64280	1282	14696	3

Figure 6 Nombre de patients traités dans la population générale, par classe ATC, par semestre, en Midi-Pyrénées

VI.7 Annexe 7 : Nombre de patients de 75 ans et plus traités en Midi-Pyrénées

Date	Atorva	Simva	Prava	Fluva	Rosuva	Atorva+Amlo	Simva+Ezé	Prava+Ac.ac.sal
1_sem_2013	23721	17608	20071	3652	19965	592	4116	1959
2_sem_2013	23445	17202	19575	3435	19703	569	4131	1908
1_sem_2014	23984	17140	21330	3341	20332	552	4221	1204
2_sem_2014	24651	17407	21320	3277	19723	552	4161	7
1_sem_2015	25615	17663	21341	3203	18285	528	4068	0

Figure 7 Nombre de patients de 75 ans et plus, traités en Midi-Pyrénées, par classe ATC, par semestre

## VI.8 Annexe 8 : Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament.

En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- ASMR I, majeure,
- ASMR II, importante,
- ASMR III, modérée,
- ASMR IV, mineure,
- ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

**ETUDE DU PROFIL DES DELIVRANCES DE STATINES ET DES ASSOCIATIONS CONTENANT UNE STATINE DANS LA POPULATION AGE DE 75 ANS ET PLUS, POUR LA PERIODE ALLANT DE JANVIER 2013 A JUILLET 2015, EN MIDI-PYRENEES.**

TOULOUSE, le 12 janvier 2016

---

Introduction : A ce jour, il n'existe pas d'étude portant spécifiquement sur l'indication et l'efficacité des statines en prévention primaire dans la population âgée de 75 ans et plus. En prévention secondaire, il est communément admis de traiter les patients par statines. Les statines représentent une grande partie des dépenses de santé, et on observe une sur-représentation de certaines statines par rapport à d'autres. De nombreux essais ont été réalisés concernant ces statines, mais seulement un concerne la population âgée. Les recommandations françaises ne semblent plus adaptées ; c'est pourquoi de nouvelles recommandations de la HAS doivent voir le jour en 2016. Nous avons étudié le profil de délivrance des statines, en Midi-Pyrénées, dans la population âgée de 75 ans et plus afin de démontrer l'importance des délivrances de statines dans cette population malgré l'absence de recommandations.

Méthode : Etude observationnelle descriptive longitudinale réalisée entre janvier 2013 et juillet 2015, à partir du fichier SNIIRAM. Nous avons calculé pour chaque principe actif la DDD par boîte et la DDD par mois. Nous avons également comparé le nombre total de patients traités en population générale et dans la population âgée de 75 ans et plus.

Résultats : L'atorvastatine est la statine la plus délivrée sur la période avec une augmentation au cours du suivi. La rosuvastatine est la 2<sup>ème</sup> statine la plus délivrée, avec la pravastatine dans la population âgée de 75 ans et plus. Le nombre de patients traités est stable sur la période, mais représente 29,1% des patients de 75 ans et plus en Midi-Pyrénées. On constate une diminution de la délivrance de la rosuvastatine à partir du 2<sup>ème</sup> semestre 2014. La fluvastatine est la moins représentée dans cette population. Les associations contenant une statine sont peu délivrées en comparaison des statines seules.

Conclusion : Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, et confirment que les statines les plus délivrées ne sont pas celles recommandées par la HAS. Notre étude révèle l'écart entre ces recommandations et la pratique réelle en Midi-Pyrénées. Ce travail souligne également la nécessité de réaliser d'autres travaux de recherches, notamment dans la population âgée de 75 ans et plus, afin d'obtenir des recommandations adaptées permettant une meilleure prise en charge des patients âgés concernant la prescription de statines.

---

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

---

Mots-clés : Statines, Patients âgés, Délivrance, Midi-Pyrénées

---

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France

---

Directeurs de thèse : Dr SOMMET Agnès, Dr BIRBENT Jordan