

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement

par

Justine FALGUIERES FAVRE

Le 24 janvier 2017

ETAT DES LIEUX DE LA DELIVRANCE DES STATINES DE 2012 A 2014 EN MIDI-PYRENEES : LA MISE A DISPOSITION DE L'ATORVASTATINE, GENERIQUE DU TAHOR®, A-T- ELLE MODIFIE LE PROFIL DE DELIVRANCE DES STATINES ?

Directeurs de thèse : Dr Jordan BIREBENT, Dr Agnès SOMMET

JURY :

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Président

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE

Assesseur

Madame le Docteur Agnès SOMMET

Assesseur

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

Assesseur



TABLEAU du PERSONNEL HU des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Honoraires

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

Faculté de Médecine Toulouse - Purpan

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U.-P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U.-P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVALD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		<u>P.U. Médecine générale</u>	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
		M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale

POUTRAIN Jean-Christophe

Faculté de Médecine Toulouse - Rangueil

133 Route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U.-P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U.-P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET A-Murie	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE M-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Economie et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX J.-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN M-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associée en O.R.L.

Pr WOIBARD Virginie

Professeur Associé à la Médecine Générale

Pr STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- PURPAN **FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL**

37, allées Jules Guesde - 31062 Toulouse Cedex

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M.C.U.- P.H

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry Médecine Générale

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel Médecine Générale
M. BISMUTH Serge Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yve	Dr ANE Serge
Dr CHICOULAA Bruno	Dr BOYER Pierre
Dr IRI-DELAHAYE Motoko	Dr BIREBENT Jordan
Dr FREYENS Anne	

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY :

A notre maître et Président du jury :

M. le Professeur Jean-Louis 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'Information sur le Médicament,
Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites
Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre Dumas).*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma considération.

A tous les membres du jury :

M. le Professeur Pierre MESTHE

*Professeur des Universités,
Médecin Généraliste,
Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier.*

Je vous remercie d'avoir honoré ce travail de votre attention en acceptant de participer à ce jury de thèse.

Merci également pour votre investissement auprès des internes de médecine générale.

Veillez croire en ma profonde gratitude.

Mme le Docteur Agnès SOMMET

*Maître de Conférences des Universités,
Praticien hospitalier,
Pharmacologie Médicale et Clinique.*

Je vous remercie d'avoir accepté de m'aider et de me diriger dans ce travail. Merci pour
votre regard d'expert.

Soyez assurée de ma profonde gratitude.

M. le Docteur Jordan BIREBENT

*Maître de Conférences Associé,
Médecin Généraliste.*

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail de thèse et je te remercie de m'avoir fait confiance.

Je tiens aussi à te remercier pour ta disponibilité, ton soutien et tes précieux conseils.

REMERCIEMENTS PERSONNELS :

Je remercie toutes les personnes qui m'ont soutenue de près ou de loin tout au long de mes études.

A ma famille, merci d'avoir toujours été derrière moi pour me soutenir tout au long de ces années, en particulier mes parents.

A mon Nono, merci pour tout. Merci pour ton amour, ton soutien, ta patience. Merci pour tous ces moments partagés et pour nos projets à venir.

A toute ma « belle famille », merci pour votre accueil en Auvergne et tous ces instants partagés.

A tous mes amis, merci pour tous ces fous-rires passés et à venir. Un merci particulier aux deux équipes de Caumels City Beach, aux clermontois et aux toulousains.

Aux médecins que j'ai côtoyés durant mon internat, auprès de qui j'ai appris mon métier et bien plus, merci pour votre accueil, votre disponibilité et votre enseignement. Une pensée particulière pour Simon, Mickaël, Babé, Jean-Pierre, Hervé, Cathy, Motoko, Céline, Marielle, Solène, Fanny et Jacqueline, merci pour vos précieux conseils.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	3
TABLE DES ABREVIATIONS	4
I. INTRODUCTION.....	5
1.1. Athérosclérose	6
1.2. Les statines.....	7
1.2.1. Indications	7
1.2.2. Initiation du traitement et choix de la statine	9
1.2.3. Métabolisme	11
1.2.4. Interactions et effets indésirables	12
1.2.5. Amélioration du service médical rendu.....	13
1.2.6. Poids épidémiologique	14
1.2.7. Poids économique.....	14
1.3. Les génériques	15
1.3.1. Définitions	15
1.3.2. Historique et poids économique	15
1.3.3. Date de mise en circulation des génériques des statines	16
1.4. Objectifs de notre étude	17
II. METHODE.....	18
2.1. Schéma d'analyse et population étudiée.....	18
2.2. Recueil des données.....	18
2.3. Traitement des données et analyses statistiques	18
III. RESULTATS	20
3.1. Evolution de la prescription des statines en fonction de la DDD délivrée pour 1000 habitants par trimestre.....	20

3.2. Evolution comparative des prescriptions de statines entre le 1 ^{er} et le dernier trimestre de l'étude	24
IV. DISCUSSION.....	28
V. CONCLUSION	31
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	32
VII. ANNEXES	38
Annexe 1 : Tables SCORE d'évaluation du risque cardiovasculaire.....	38
Annexe 2 : Statines – Coûts de traitement journalier hors associations fixes au 1er juin 2013.....	40
Annexe 3 : Prix des statines au 1 ^{er} mars 2014.....	40
Annexe 4 : Test du Khi 2 entre les DDD délivrées au 1 ^{er} et au dernier trimestre de l'étude.....	41

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Evolution de la prescription de statines (en DDD pour 1000 habitants) tous prescripteurs confondus</i>	20
<i>Figure 2 : Evolution de la prescription de statines (en DDD pour 1000 habitants) chez les médecins généralistes</i>	21
<i>Figure 3 : Evolution de la prescription de statines (en DDD pour 1000 habitants) chez les cardiologues</i>	22
<i>Figure 4 : Evolution de la prescription de statines (en DDD pour 1000 habitants) chez les endocrinologues</i>	23
<i>Figure 5 : Comparaison de la proportion de prescription des statines (en pourcentage de DDD) entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude, tous prescripteurs confondus.....</i>	24
<i>Figure 6 : Comparaison de la proportion de prescription des statines (en pourcentage de DDD) entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude, chez les médecins généralistes.</i>	25
<i>Figure 7 : Comparaison de la proportion de prescription des statines (en pourcentage de DDD) entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude, chez les cardiologues.....</i>	26
<i>Figure 8 : Comparaison de la proportion de prescription des statines (en pourcentage de DDD) entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude, chez les endocrinologues.....</i>	27

TABLE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ASMR : Amélioration du service médical rendu
AVC : Accident vasculaire cérébral
CIP : Code Identifiant de Présentation
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNAM-TS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPK : Créatine Phosho Kinase
CRAM : Caisse Régionale d'Assurance Maladie
CSP : Code de la Santé Publique
DCI : Dénomination Commune Internationale
DDD : Defined Daily Dose
EMA : Agence Européenne du Médicament
FDA : Food and Drug Administration
FDR : Facteur de risque
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL-c : High Density Lipoprotein cholesterol
HMG-CoA réductase : 3-Hydroxy-3-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A réductase
HTA : Hypertension artérielle
IDM : Infarctus du myocarde
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
LDL-c : Low Density Lipopotein cholesterol
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie
TG : Triglycéride

I. INTRODUCTION

La principale cause de décès dans le monde est la mortalité par maladie cardio-vasculaire. Selon l'OMS, ces maladies ont fait près de 17.5 millions de morts dans le monde en 2012 [1], c'est-à-dire 3 décès sur 10. Parmi ces décès, 7.4 millions sont dus à une cardiopathie ischémique et 6.7 millions à un accident vasculaire cérébral (AVC). Ce chiffre est en augmentation et les maladies cardio-vasculaires ont, à elles seules, tué près de 2.6 millions de personnes de plus en 2012 qu'en 2000.

En France, en 2012, on dénombrait 141 000 décès par maladie circulatoire, dont 34 600 par atteinte cérébro-vasculaire et 32 200 par cardiopathie ischémique. Au total, ces décès représentaient 25.3% de la mortalité globale, au 2^e rang derrière les maladies néoplasiques [2].

Les principaux facteurs de risque (FDR) de ces maladies sont représentés par des facteurs non modifiables (tels que l'âge, le sexe, l'hérédité cardio-vasculaire), et des facteurs modifiables (tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète et les dyslipidémies) [3].

La dyslipidémie est une pathologie fréquente qui touche près de la moitié de la population en France [4]. Elle est définie par l'existence d'une anomalie lipidique au bilan biologique : Low Density Lipoprotein cholesterol (LDL-c) > 1.6 g/L et/ou triglycérides (TG) \geq 4 g/L.

Nous pouvons individualiser trois grands types de dyslipidémies : l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

Le traitement de la dyslipidémie repose sur des règles hygiéno-diététiques (régime alimentaire, activité physique) et en cas d'échec sur des médicaments agissant sur les paramètres lipidiques : fibrates, ézétimibe, acide nicotinique, oméga 3, résines échangeuses d'ions et surtout statines.

Les statines commercialisées en France sont au nombre de cinq : l'atorvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine, la pravastatine et la simvastatine.

Les statines agissent en inhibant l'action de la 3-Hydroxy-3-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A réductase (HMG CoA réductase), une enzyme limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol. Cette inhibition stimule secondairement l'expression des récepteurs au LDL-c, permettant leur entrée dans les cellules cibles.

Les médicaments hypolipémiants étaient la 2^{ème} classe de médicament la plus vendue en valeur financière en France en 2010, le Tahor® (atorvastatine) se classant à la 1^{ère} place des médicaments les plus vendus en officine en valeur financière et le Crestor® (rosuvastatine) à la 4^e place [5]. Ils se classaient respectivement 10^e et 17^e en quantité.

Dans ce contexte, l'atorvastatine, générique du Tahor®, a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2010 et est mise sur le marché depuis mai 2012. Seule la rosuvastatine n'est pas disponible sous forme générique à l'heure actuelle. Une entente préalable auprès de l'assurance maladie est nécessaire pour instaurer un traitement par rosuvastatine depuis le 1^{er} novembre 2014 [6].

Seules la pravastatine et la simvastatine ont fait preuve de leur efficacité clinique en termes de morbi-mortalité dans toutes les indications (traitement de l'hypercholestérolémie et prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire).

1.1. Athérosclérose

L'athérosclérose est un phénomène inflammatoire artériel initié et entretenu par l'excès de LDL-c, dont les concentrations sériques dépassent largement les besoins de l'organisme dans les pays industrialisés, et qui aboutit à une obstruction des artères [7]. Les réductions successives des lumières artérielles provoquent des tableaux d'ischémie chronique stable tels que l'angor d'effort ou la claudication intermittente. Les ruptures de plaques d'athérome provoquent des complications aiguës dépendant du territoire artériel en cause (syndrome coronaire aigu, accident vasculaire cérébral ischémique, ischémie aiguë d'un

membre inférieur...). Les facteurs déterminants de la pathologie athéromateuse sont multiples. Les dyslipidémies sont une des causes majeures de la maladie.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'une concentration élevée de cholestérol augmente considérablement le risque coronaire [8,9]. Les études réalisées dans des cohortes de population comme l'étude de Framingham aux États-Unis [10] ou l'étude PROCAM [11] en Europe, ont établi cette relation de façon irréfutable. La démonstration la plus convaincante a été apportée par l'étude prospective américaine MRFIT [12] qui montrait une augmentation du risque cardio-vasculaire corrélée à l'élévation de la cholestérolémie totale. Les études épidémiologiques ayant pris en compte la concentration de LDL-c ont démontré que ce paramètre était un meilleur indicateur du risque coronaire que le cholestérol total. Le LDL-c représente la fraction la plus athérogène du cholestérol [13]. Le dosage du High Density Lipoprotein cholesterol (HDL-c), fraction dite non athérogène, apporte une information prédictive supplémentaire [14]. L'étude PROCAM [11] permet de considérer un taux de HDL-c inférieur à 0.40 g/l comme un facteur de risque majeur, alors qu'une concentration de HDL-c supérieure à 0.60 g/l est considérée comme un facteur protecteur. Les résultats d'une méta-analyse [15] et de deux études prospectives [16,17], suggèrent que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant.

L'objectif de la prise en charge de l'hypercholestérolémie est la réduction de la mortalité et de la survenue des événements cardio/neurovasculaires, ceci par l'intermédiaire de la diminution de la concentration sanguine du LDL-c [18, 19].

1.2. Les statines

1.2.1. Indications

Les mesures hygiéno-diététiques (conseils diététiques, arrêt du tabac, limitation de la consommation d'alcool, pratique d'une activité physique régulière) sont recommandées chez tous les patients nécessitant une prévention cardio-vasculaire [20].

Comme les recommandations françaises, les recommandations internationales publiées depuis 2005 ont réaffirmé la place des statines en première intention lorsqu'un traitement

médicamenteux est nécessaire pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie et la prévention cardio-vasculaire. La dernière mise au point de 2016 de la Société Française d'Endocrinologie confirme ce point de vue [21].

Les statines sont toutes indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies pures ou des hyperlipidémies mixtes, certaines le sont également en prévention primaire (absence d'antécédents d'évènements cardiovasculaires mais risque cardiovasculaire significatif) ou secondaire (présence d'évènements cardiovasculaires) du risque d'accident cardiovasculaire [19].

Les autres traitements médicamenteux hypolipémiants (ézétimibe, fibrates, acide nicotinique, colestyramine et oméga 3) sont envisagés dans toutes les recommandations uniquement en association aux statines, en cas d'intolérance à celles-ci ou bien en présence d'une anomalie lipidique particulière (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie) [20].

En prévention primaire : une efficacité sur la morbi-mortalité a été démontrée pour [22]:

<i>Principe actif</i>	<i>Population étudiée</i>	<i>Etude</i>
Simvastatine	Diabétique à haut risque cardiovasculaire	HPS [23]
Pravastatine	Haut risque cardiovasculaire hors diabète	Woscops [24]
Atorvastatine	Diabétique à haut risque cardiovasculaire	CARDS [25]
	Hypertendu avec 3 autres FDR	ASCOT [26]
Rosuvastatine	Haut risque cardiovasculaire hors diabète	Jupiter [27]

En prévention secondaire : une efficacité sur la morbi-mortalité a été démontrée pour :

<i>Principe actif</i>	<i>Population étudiée</i>	<i>Etude</i>
Simvastatine	Coronariens, artéritiques, post-AVC	4S [28]
Pravastatine	Coronariens	CARE [29], LIPID [30]
Fluvastatine	Post angioplastie coronaire	LIPS [31]

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée en prévention secondaire.

1.2.2. Initiation du traitement et choix de la statine

1.2.2.1. *Evaluation du risque cardio-vasculaire et stratégie thérapeutique*

- Recommandations de l'ANSM :

Dans l'attente d'un outil d'évaluation du risque cardiovasculaire validé en France, celle-ci se fait en additionnant le nombre de facteurs de risque présents chez un individu [7, 19] :

- âge : homme de 50 ans ou plus, femme de 60 ans ou plus ;
- antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez un parent du 1er degré de sexe masculin, ou avant 65 ans chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
- tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;
- hypertension artérielle permanente traitée ou non ;
- diabète de type 2 traité ou non ;
- HDL-c < 0.40 g/l (1.0 mmol/l).

À l'inverse, il existe un facteur protecteur, conduisant à soustraire « un risque » au score de niveau de risque : HDL-c \geq 0.60 g/l (1.5 mmol/l)

Au final, trois niveaux de risque cardiovasculaire sont définis :

Niveau de risque	Nombre de FDR associé à la dyslipidémie	Objectif du LDL-c
Faible	0	< 2.20 g/l
Intermédiaire	1	< 1.90 g/l
	2	< 1.60 g/l
	\geq 3	< 1.30 g/l
Haut	Prévention secondaire, diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire (atteinte rénale ou \geq 2 FDR), risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans	< 1 g/l

En prévention primaire, un traitement hypolipémiant est débuté si la concentration cible de LDL-c n'est pas atteinte après 3 mois de respect des règles hygiéno-diététiques [7]. En prévention secondaire, le traitement médicamenteux est initié dès que possible en association aux règles hygiéno-diététiques.

- Recommandations européennes :

Le risque cardiovasculaire est évalué à l'aide de l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) [32]. Celui-ci estime le risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans, en fonction du sexe, de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total, du statut tabagique et de la concentration en HDL-c.

Il existe deux versions des tables d'évaluation du risque, l'une pour les pays européens à faible risque (dont la France), l'autre pour les pays à risque élevé, établies à partir d'un calibrage par rapport aux statistiques de mortalité de chaque pays. [cf annexe 1]

Quatre niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans sont définis :

<i>Niveau de risque</i>	<i>Probabilité</i>	<i>Objectif du LDL-c</i>
Faible	< 1%	< 1.90 g/l
Modéré	1 à 5 %	< 1.15 g/l
Elevé	5 à 10 %	< 1 g/l
Très élevé	Prévention secondaire, diabète avec retentissement sur les organes-cibles, insuffisance rénale chronique modérée à sévère, risque supérieur ou égal à 10 %.	< 0.70 g/l ou réduit d'au moins 50 %.

Le traitement hypolipémiant sera débuté en cas de non atteinte du LDL-c cible après suivi des règles hygiéno-diététiques chez les sujets à risque faible ou modéré, ou d'emblée pour les sujets à risque élevé ou très élevé.

1.2.2.2. Choix de la statine

Toutes statines confondues, le traitement diminue le risque de mortalité toutes causes de 10%. Sur ce critère, la pravastatine et la simvastatine se singularisent par un haut niveau de preuve de l'estimation de leur efficacité dans toutes les indications [20]. Les statines réduisent également le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire de 15% à 23% selon le type d'événement. Les données disponibles ne permettent pas de les comparer entre elles sur ce critère. Toutes les statines n'ont, par contre, pas la même efficacité sur le critère intermédiaire qu'est le taux de LDL-c [22]. Aux doses maximales des AMM, la baisse du LDL-c est plus forte avec l'atorvastatine ou la rosuvastatine qu'avec la simvastatine, la fluvastatine ou la pravastatine. La statine avec la meilleure efficacité clinique doit être préférée, tout en tenant compte de l'efficience, c'est-à-dire le rapport coût-efficacité.

Voici ce que préconise la HAS pour le choix de la statine la mieux adaptée selon le taux de LDL-c recherché [22] :

- Réduire le LDL-c chez un patient à risque cardio-vasculaire faible à modéré :

Niveau de risque (nombre de FDR)	Objectif thérapeutique (LDL-c en g/L)	LDL-c initial (en g/L)	Pourcentage de baisse visé	Statine et dose (une prise par jour) les plus efficaces
0	≤ 2.20	>2.20	$< 20\%$	Si une statine est jugée nécessaire : pravastatine 10 mg
1	≤ 1.90	>1.90	$< 20\%$	
2	≤ 1.60	<2.10	$< 20\%$	Pravastatine 10 mg
		≥ 2.10	$>20\%$	Simvastatine 10 ou 20 mg
3 ou plus	≤ 1.30	≥ 1.4 et ≤ 1.6	$< 20\%$	Pravastatine 10 mg
		≥ 1.7 et ≤ 1.9	20 à 35%	Simvastatine 10 ou 20 mg
		≥ 2 et ≤ 2.2	35 à 40%	Simvastatine 40 mg ou Atorvastatine 10 mg ¹ ou Rosuvastatine 5 mg ¹
		≥ 2.3	$>40\%$	Rosuvastatine 20 mg ou Atorvastatine 80mg

¹ si la simvastatine 40 mg est inadaptée

- Réduire le LDL-c chez un patient à haut risque cardio-vasculaire :

Pourcentage de baisse visé	Statine et dose (une prise par jour) les plus efficaces
$<40\%$	Simvastatine à dose adaptée à la baisse du LDL-c recherchée
$>40\%$	Atorvastatine 80mg ou Rosuvastatine 20 mg

Les médecins les plus confrontés à la prescription de statines sont ceux prenant en charge les facteurs de risques et les pathologies cardiovasculaires : médecins généralistes, cardiologues et endocrinologues.

1.2.3. Métabolisme

L'HMG-CoA réductase est l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol, qui est inhibée de façon spécifique et réversible par les statines [7].

Les médicaments sont métabolisés par de nombreuses enzymes, dont le CYP 450, retrouvé essentiellement dans le foie. Chez l'homme, le CYP 3A4 est quantitativement le plus important, il métabolise environ la moitié des médicaments dont la simvastatine et

l'atorvastatine, alors que la fluvastatine et la rosuvastatine le sont par le CYP 2C9. Le CYP 3A4 ne métabolise pas significativement la pravastatine qui est hydrophile [33].

Les statines sont majoritairement éliminées par excrétion biliaire (de 60 à 98 %). Ainsi l'insuffisance rénale ne modifie pas de façon majeure leur demi-vie d'élimination. L'insuffisance hépatique, quant à elle, augmente l'accumulation des statines en diminuant leur métabolisation et leur élimination.

1.2.4. Interactions et effets indésirables

- Interactions :

D'une façon générale, les médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 vont augmenter les taux plasmatiques de statines en ralentissant leur métabolisme. Les inhibiteurs du CYP 3A4 les plus fréquemment rencontrés sont les antibiotiques (érythromycine, clarythromycine), les antifongiques azolés (kétoconazole), les anti-rétroviraux (antiprotéases), le diltiazem, le verapamil, la ciclosporine et le jus de pamplemousse. Les médicaments inducteurs enzymatiques du CYP 3A4, comme les barbituriques et la rifampicine vont en revanche accélérer le métabolisme hépatique des statines et en réduire les concentrations plasmatiques. La prescription de statines non métabolisées par le CYP 3A4 semble préférable chez les patients polymédicamentés [34].

- Effets indésirables

Les principaux effets indésirables des statines [35] sont les troubles digestifs, les atteintes musculaires et la rhabdomyolyse, l'augmentation des transaminases (qui justifie un bilan hépatique avant traitement et une surveillance pendant le traitement jusqu'à 1 an après la dernière augmentation de dose), et des réactions d'hypersensibilité.

Toutes les statines sont susceptibles d'entraîner des troubles musculaires [36] : symptômes mineurs à type de douleur ou fatigue musculaire, de crampes, associés ou non à une augmentation modérée des CPK (Créatine Phospho Kinase) (< 5 fois la norme N). Très rarement, une rhabdomyolyse survient, associée ou non à une insuffisance rénale, pouvant dans certains cas être fatale. Les signes cliniques et biologiques régressent dans la quasi-totalité des cas, mais peuvent parfois persister plusieurs mois après l'arrêt de la statine.

En 2012, une revue de la littérature [37,38] rapportait plusieurs cas décrivant une association entre un traitement par statine et la survenue de myopathies nécrosantes immuno-médiées. Elles se caractérisent par une atteinte musculaire proximale, une élévation marquée des CPK, une aggravation lente et progressive de la symptomatologie malgré l'arrêt du médicament, des signes de myopathie nécrosante à la biopsie musculaire, la présence d'un taux significatif d'anticorps anti-HMG-CoA réductase, et une amélioration sous traitement immunosuppresseur après l'arrêt de la statine.

Une augmentation du risque de survenue de diabète sous statine a été mise en évidence dans plusieurs méta-analyses [39]. Pour l'Agence Européenne du Médicament (EMA) comme pour l'Agence américaine Food and Drug Administration (FDA), cette augmentation du risque de survenue de diabète de 9 à 15% n'est pas de nature à remettre en question le rapport bénéfice/risque de cette classe thérapeutique qui reste positif dans la prévention cardiovasculaire selon les indications définies pour chacune de ces statines.

1.2.5. Amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) répond à la question : le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Les ASMR I, II, III ou IV correspondent respectivement à des progrès thérapeutiques majeurs, importants, modérés ou mineurs. L'ASMR V correspond à un progrès thérapeutique inexistant : dans ce cas le produit ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de prise en charge. L'ASMR est définie par la commission de la transparence de la HAS et est un des éléments pris en compte pour la fixation du prix du médicament [40].

Voici les ASMR des différentes statines selon les indications [41] :

<i>Principe actif</i>	<i>Réduction de l'hypercholestérolémie</i>	<i>Prévention primaire</i>	<i>Prévention secondaire</i>
Simvastatine	ASMR I	ASMR I chez le diabétique avec risque cardio-vasculaire élevé	ASMR I pour coronaropathie, AOMI, post-AVC
Pravastatine	ASMR I	ASMR I si hypercholestérolémie sévère ou modérée + 1 FDR	ASMR I chez le coronarien avec LDL-c > 1.25g/l
Fluvastatine	ASMR V		ASMR V post angioplastie coronaire
Atorvastatine	ASMR IV à 40 mg, ASMR V pour les autres posologies	ASMR I chez diabétique + 1 FDR, ASM II si HTA + 3 FDR (hors diabète)	
Rosuvastatine	ASMR V	ASMR V	

1.2.6. Poids épidémiologique

En 2006-2007, selon les données de l'enquête Mona Lisa, la dyslipidémie concernait 48% de la population adulte française âgée de 35 à 64 ans [42]. La prévalence de l'hypercholestérolémie était de 36.9%, soit 9.1 millions de personnes. Seules 12.5% des personnes incluses étaient sous traitement hypolipémiant. Parmi elles, 71.8% étaient traitées par statine et 16.8% par fibrates.

1.2.7. Poids économique

En 2013, l'Assurance maladie indiquait que 6.4 millions de patients suivaient un traitement par statines en France, et que chaque année, un million de nouveaux patients étaient enregistrés. En 2012, le remboursement des statines représentait une dépense de 1.2 milliard d'euros [43].

Alors qu'en 2013 nous observions encore une différence de prix pouvant aller du simple au quadruple en fonction de la statine choisie et de sa forme générique ou non, les prix de la simvastatine, de la pravastatine et de l'atorvastatine ont été harmonisés depuis le 1^{er} mars 2014. [cf annexes 2 et 3]

Néanmoins, le profil de consommation des statines en France demeure en décalage avec les recommandations sanitaires et reste très éloigné de celles des autres pays européens : la rosuvastatine, recommandée pour le traitement des patients dont le risque cardiovasculaire est élevé et seule molécule non générique, totalise 30% des volumes prescrits alors qu'il existe une alternative générique dans les mêmes indications. En réponse à ce phénomène et pour promouvoir le bon usage du médicament, une demande d'accord préalable au service médical de l'assurance maladie est devenue obligatoire pour tous les traitements à base de rosuvastatine ou d'ézétimibe initiés à partir du 1^{er} novembre 2014 [6].

1.3. Les génériques

1.3.1. Définitions

Le médicament générique est défini par le Code de la Santé Publique (CSP) à l'article L. 5121-1 5° a) : «une spécialité générique d'une spécialité de référence a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées » [44]. L'article R.5121-1 2° du CSP définit la bioéquivalence comme «l'équivalence des biodisponibilités », elle-même définie au 1° de ce même article comme la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme de la substance active, à partir d'une forme pharmaceutique, destinée à être disponible au niveau des sites d'action. En clair, les études de bioéquivalence visent à démontrer que les quantités de principe actif circulant dans le sang sont comparables entre médicaments génériques et princeps [45,46].

1.3.2. Historique et poids économique

La politique de développement du médicament générique a été construite comme un outil de régulation des dépenses tout en garantissant une égale qualité de traitement dans la mesure où les génériques doivent apporter aux patients le même bénéfice thérapeutique que leurs médicaments de référence, dans les mêmes conditions de sécurité, mais à un coût significativement moins élevé.

L'incitation à la prescription des génériques en France a débuté en 1996 par une recommandation de la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) à l'attention des médecins afin qu'ils privilégient plus systématiquement les prescriptions au sein du répertoire des génériques. Des objectifs de prescription spécifiques aux génériques ont été définis dans les indicateurs de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP). Depuis le 1er janvier 2015, tous les médicaments doivent être prescrits en dénomination commune internationale (DCI), c'est-à-dire en désignant le nom de la substance active qu'ils contiennent. Pour autant, le médecin peut juger que pour des raisons particulières tenant à un patient donné, la substitution par un générique doit être évitée (par exemple en cas d'allergie connue à un excipient particulier ou de traitement délicat à équilibrer).

Le pharmacien est le principal acteur de la diffusion des génériques. Il est autorisé à substituer selon les règles précises fixées par le législateur depuis 1999. La substitution a été encouragée par une rémunération égale des pharmaciens, qu'ils dispensent des génériques ou des princeps.

De même, le patient est incité à accepter les médicaments génériques selon le dispositif « tiers payant contre génériques » (TPCG). Toutefois, il peut refuser la substitution, mais, dans ce cas, il doit faire l'avance des frais des médicaments [44].

Alors qu'en 2000, 5% des boîtes remboursées étaient des génériques, ils représentent 27% des volumes à la fin 2012. La CNAM estime à 8.5 milliards d'euros l'économie cumulée de 2002 à 2012 du seul fait de la substitution, les baisses de prix des princeps associées représenteraient environ 2 milliards d'euros. Pour l'année 2012, le recours au générique plutôt qu'au princeps (du fait de la substitution) a permis une économie estimée à 1.5 milliards d'euros, dont environ 90 millions résultent de la généralisation du TPCG.

1.3.3. Date de mise en circulation des génériques des statines

Dès 2005, la simvastatine et la pravastatine ont été les premières statines à être génériquées, suivies par la fluvastatine en août 2008. Plus récemment, le générique de l'atorvastatine a eu son AMM en 2010 et a été disponible sur le marché le 8 mai 2012. La rosuvastatine est la dernière statine n'ayant pas encore de générique puisque son brevet n'arrive à échéance qu'en juin 2017.

1.4. Objectifs de notre étude

En 2010, le Tahor® (atorvastatine) et le Crestor® (rosuvastatine) sont les statines les plus vendues, malgré les recommandations (HAS, ASMR) qui préconisent l'utilisation de la simvastatine ou de la pravastatine en 1^{ère} intention. Ces dernières sont les seules à avoir fait la preuve de leur efficacité sur la morbi-mortalité dans toutes les indications.

Nous avons émis l'hypothèse que la commercialisation de l'atorvastatine sous forme générique allait entraîner des reports de prescription du Tahor® vers d'autres statines, et plus particulièrement vers le Crestor®, au moment de sa mise sur le marché.

Cette étude fait suite à un travail de thèse ayant démontré l'absence de report anticipatoire de la prescription d'atorvastatine vers la rosuvastatine lors de l'obtention de l'AMM du générique de l'atorvastatine, mais qui avait mis en évidence un report de prescription de la simvastatine, de la pravastatine et de la fluvastatine vers la rosuvastatine entre 2009 et 2012 en Midi-Pyrénées [47].

Notre objectif principal est de savoir s'il y a eu un report des prescriptions du Tahor® vers d'autres statines, en particulier le Crestor®, depuis la mise en circulation de l'atorvastatine sous forme générique en mai 2012 jusqu'à l'instauration des règles de régulation de prescription du Crestor® en novembre 2014 en Midi-Pyrénées.

L'objectif secondaire est de savoir s'il y a une différence dans l'évolution des prescriptions selon la spécialité du prescripteur.

II. METHODE

2.1. Schéma d'analyse et population étudiée

Nous avons réalisé une étude pharmaco-épidémiologique descriptive observationnelle longitudinale concernant toutes les délivrances de statines (princeps et génériques) entre le 1^{er} trimestre 2012 et le dernier trimestre 2014 en Midi-Pyrénées. Cette étude a été réalisée à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) à l'échelon de la région Midi-Pyrénées à partir de la base SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie) tous régimes confondus.

2.2. Recueil des données

Nous avons réalisé l'extraction des données au moyen de requêtes informatiques interrogeant la base de remboursement de la CNAM-TS Midi-Pyrénées.

Nous avons obtenu le nombre de boîtes de chaque composé actif de statine délivré entre le 1^{er} trimestre 2012 et le dernier trimestre 2014 en utilisant le Code Identifiant de Présentation (C.I.P.). Celui-ci est un code à 7 chiffres identifiant chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique (dosage, forme galénique, nombre d'unités par boîte), et étant mentionné dans la décision d'autorisation de mise sur le marché.

Les associations (Pravadual® et Caduet®) ont été exclues.

2.3. Traitement des données et analyses statistiques

Pour chaque principe actif, nous avons recherché la dose définie journalière, ou D.D.D. (Defined Daily Dose) définie par l'OMS. Elle correspond à la dose d'entretien moyenne supposée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. C'est une unité de mesure qui ne reflète pas nécessairement la dose journalière recommandée ou prescrite.

Nous avons obtenu un nombre de boîtes délivrées pour chaque principe actif pour tous les trimestres de janvier 2012 à décembre 2014. Nous avons donc pu calculer le nombre de D.D.D. délivrées par trimestre pour chaque principe actif (nombre de D.D.D. par boîte multiplié par le nombre de boîte par trimestre).

Nous avons additionné le nombre de D.D.D. par trimestre de tous les codes C.I.P. d'un même principe actif (princeps et génériques).

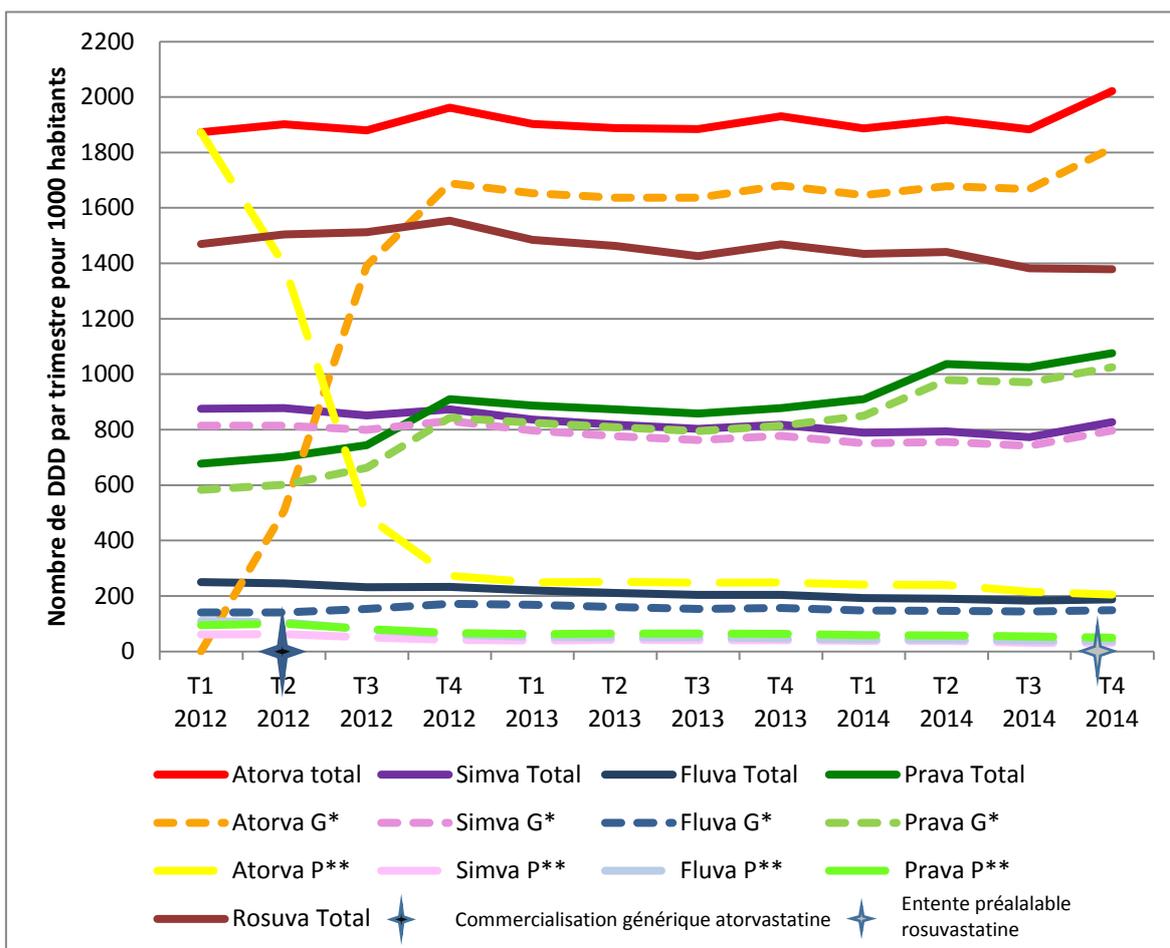
Pour pouvoir comparer les volumes de prescription de chaque statine, nous avons calculé le nombre de D.D.D. délivrées pour 1000 habitants. Le nombre d'habitants en Midi-Pyrénées était de 2 926 592 en 2012, 2 946 507 en 2013 et 2 967 153 en 2014 selon l'INSEE. Nous avons supposé que l'évolution était linéaire sur la période étudiée [48, 49]. Nous avons comparé l'évolution des prescriptions des différentes statines via le nombre de D.D.D. délivrées par trimestre pour 1000 habitants pour chaque principe actif.

Le test du Khi-2 a été utilisé pour mettre en évidence une différence significative entre les taux de prescription (pourcentage de nombre du D.D.D. par trimestre) de chaque statine par rapport aux autres, entre le premier et le dernier trimestre de l'étude. La période étudiée couvre donc la mise sur le marché du générique de l'atorvastatine (2^{ème} trimestre 2012) et s'interrompt au moment de la mise en œuvre de l'entente préalable à la prescription de la rosuvastatine. On regarde ainsi si les prescriptions de statines et la mise sur le marché du générique de l'atorvastatine sont des événements indépendants ou non.

III. RESULTATS

3.1. Evolution de la prescription des statines en fonction de la DDD délivrée pour 1000 habitants par trimestre

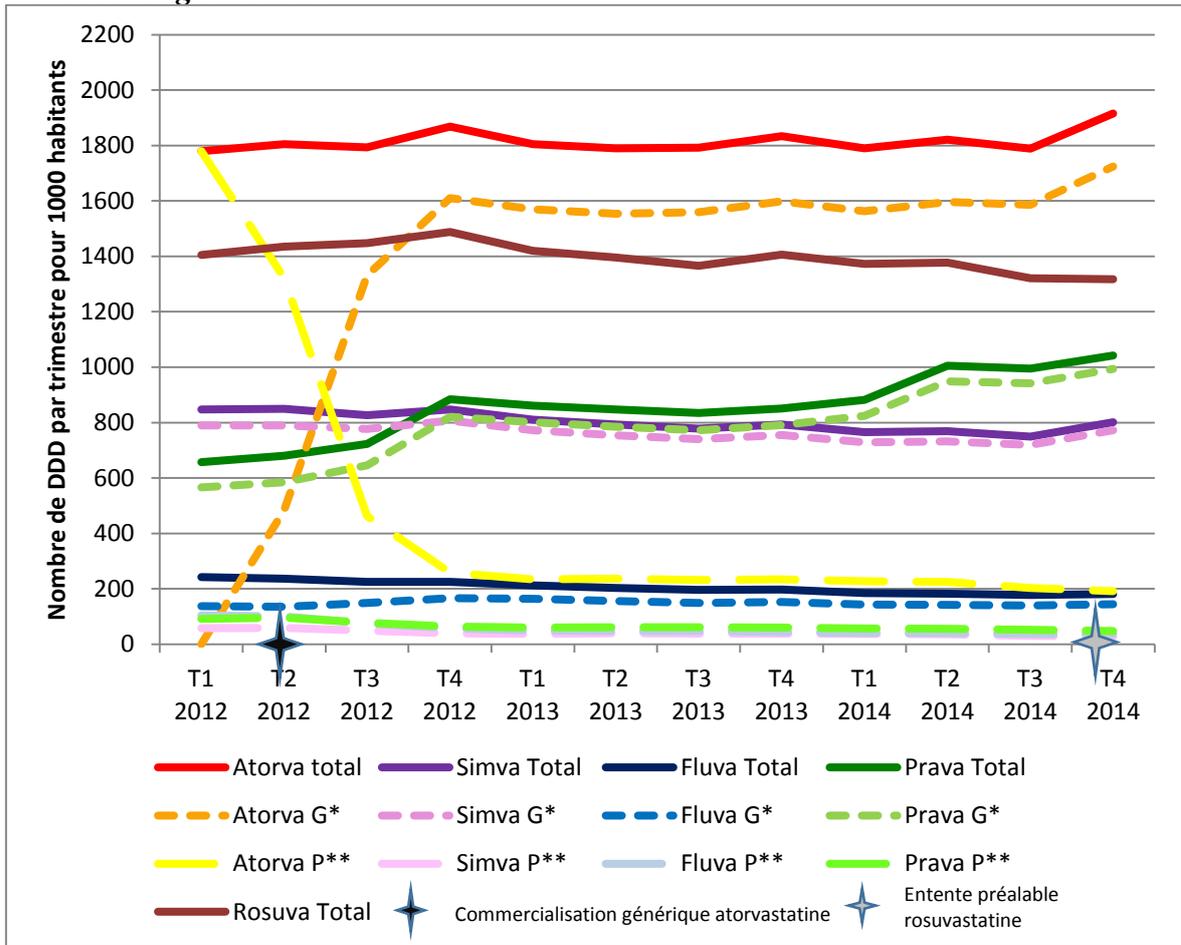
Figure 1 : Evolution de la prescription de statines (en DDD pour 1000 habitants) tous prescripteurs confondus



* G : générique ; ** P : princeps

Tous prescripteurs confondus, l'atorvastatine est la statine la plus prescrite, suivie par la rosuvastatine.

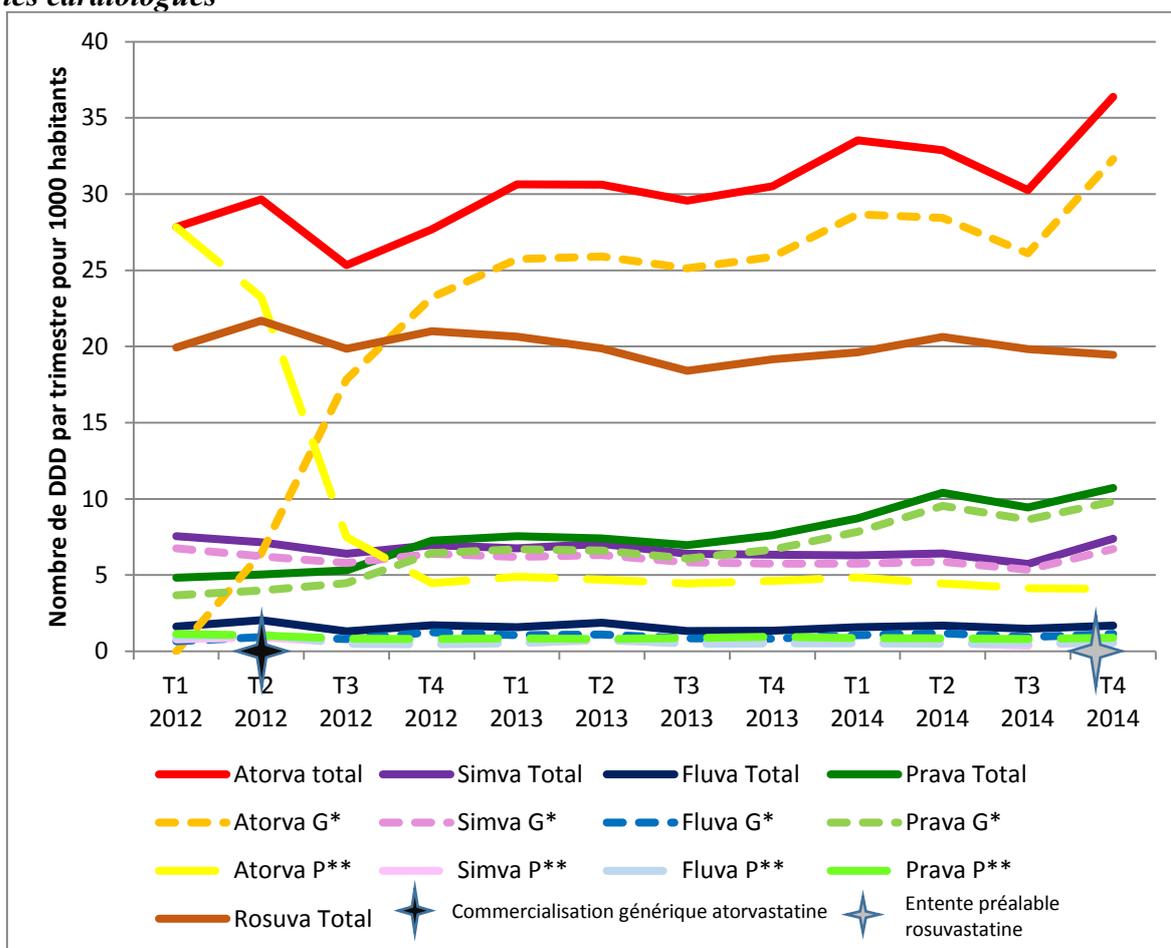
Figure 2 : Evolution de la prescription de statines (en DDD pour 1000 habitants) chez les médecins généralistes



* G : générique ; ** P : princeps

Chez les généralistes, l'atorvastatine est la 1^{ère} statine prescrite, la rosuvastatine est la 2^{ème}.

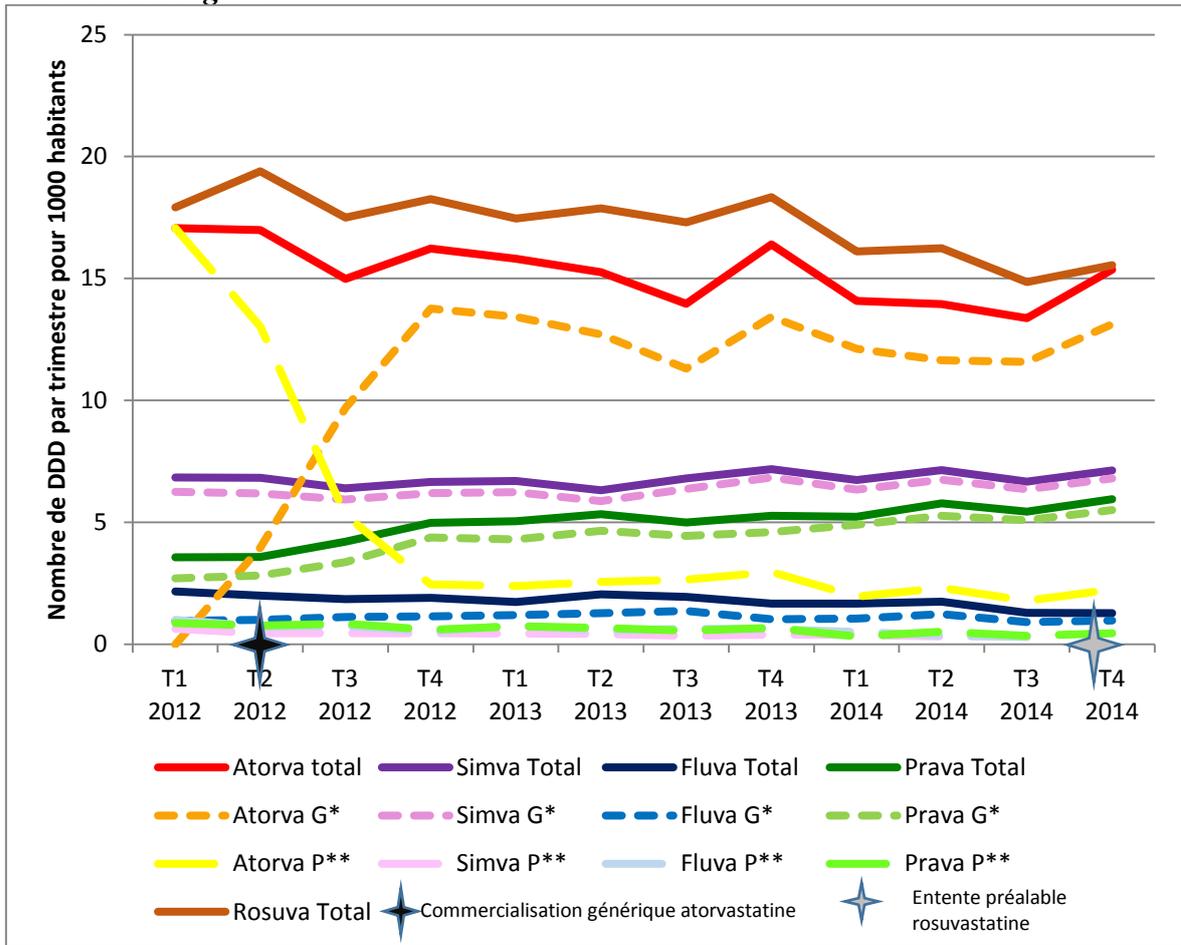
Figure 3 : Evolution de la prescription de statines (en DDD pour 1000 habitants) chez les cardiologues



* G : générique ; ** P : princeps

Chez les cardiologues, l'atorvastatine reste la statine la plus prescrite, toujours suivie par la rosuvastatine.

Figure 4 : Evolution de la prescription de statines (en DDD pour 1000 habitants) chez les endocrinologues

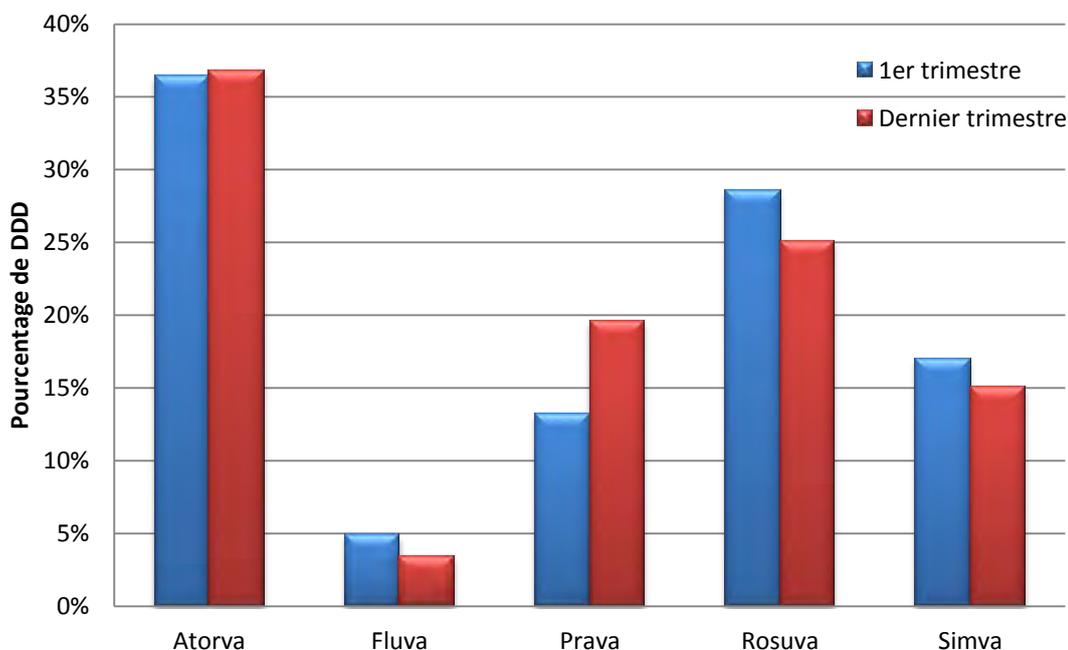


* G : générique ; ** P : princeps

Chez les endocrinologues, la rosuvastatine est plus souvent prescrite que l'atorvastatine, bien que cette tendance diminue vers la fin de l'étude.

3.2. Evolution comparative des prescriptions de statines entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude

Figure 5 : Comparaison de la proportion de prescription des statines (en pourcentage de DDD) entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude, tous prescripteurs confondus.

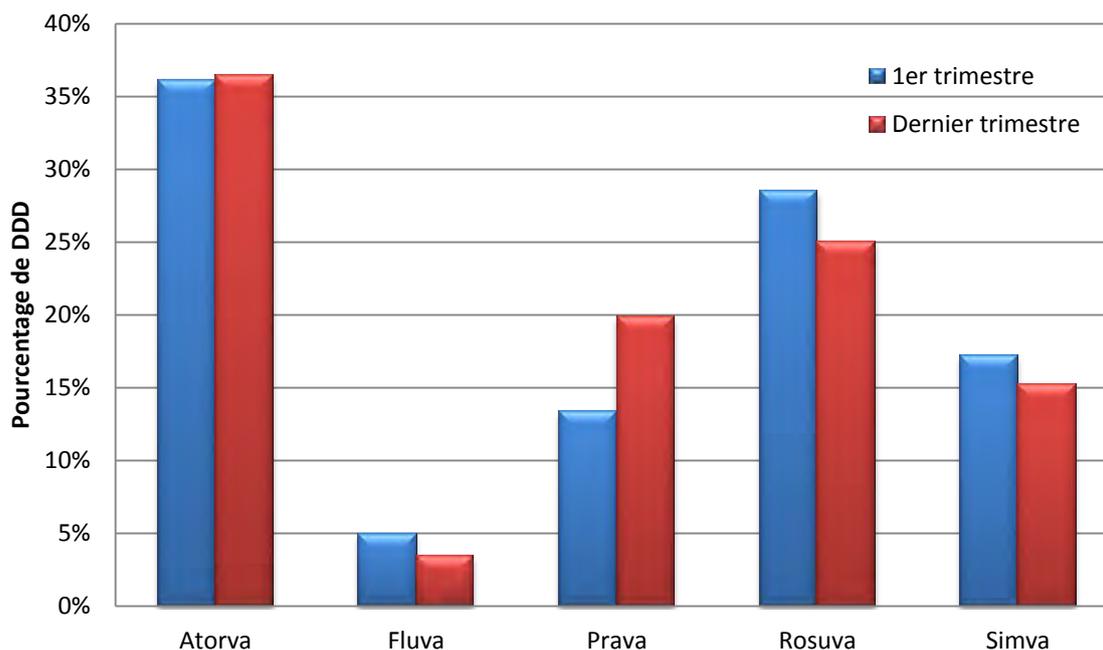


	Atorva	Fluva	Prava	Rosuva	Simva
1 ^{er} trimestre	36.40%	4.86%	13.16%	28.57%	17.01%
Dernier trimestre	36.82%	3.41%	19.59%	25.11%	15.07%
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

La prescription d'atorvastatine continue de progresser, alors que la proportion de la rosuvastatine diminue tous prescripteurs confondus. La pravastatine gagne des parts de prescription.

Le test du khi 2 met en évidence une différence significative ($p < 0.001$) entre les pourcentages de prescription de chaque statine au 1^{er} et au dernier trimestre de l'étude. Il y a donc une relation entre la mise sur le marché du générique de l'atorvastatine, tous prescripteurs confondus, et l'ensemble des prescriptions de statines [cf annexe 4].

Figure 6 : Comparaison de la proportion de prescription des statines (en pourcentage de DDD) entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude, chez les médecins généralistes.

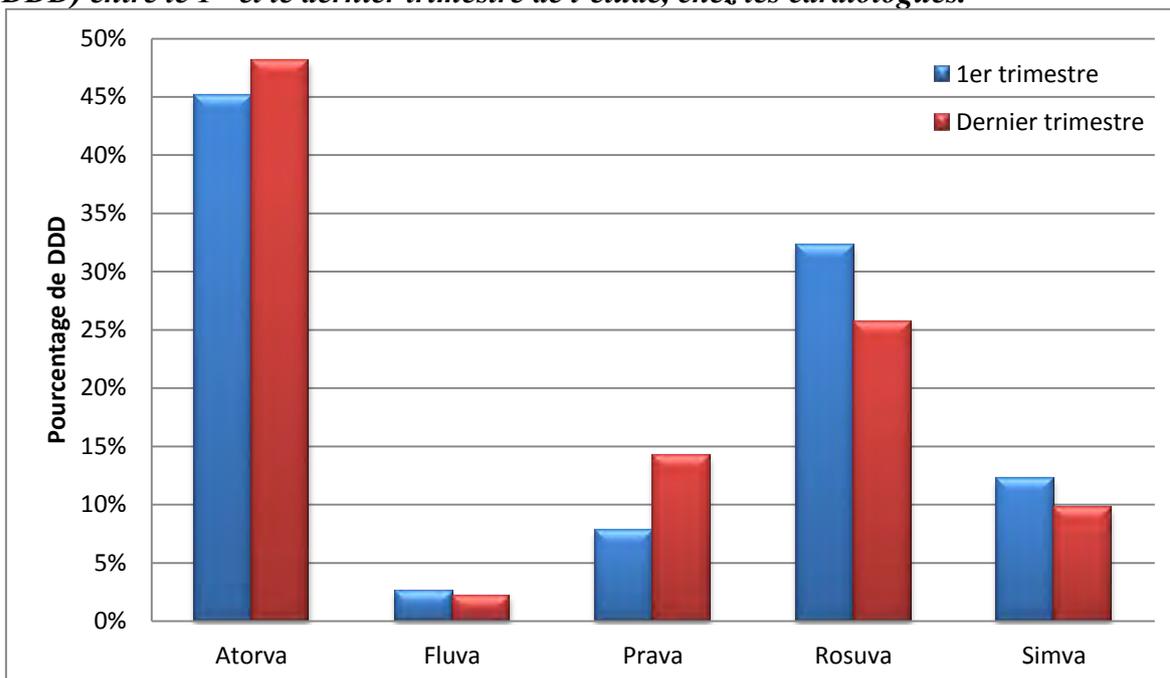


	Atorva	Fluva	Prava	Rosuva	Simva
1 ^{er} trimestre	36.09%	4.91%	13.32%	28.49%	17.19%
Dernier trimestre	36.43%	3.44%	19.82%	25.07%	15.24%
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Chez les médecins généralistes, la proportion d'atorvastatine continue à croître légèrement, tandis que celle de rosuvastatine diminue.

Le test du khi 2 met en évidence une différence significative ($p < 0.001$) entre les pourcentages de prescription de chaque statine au 1^{er} et au dernier trimestre de l'étude. Il y a donc une relation entre la mise sur le marché du générique de l'atorvastatine, chez les médecins généralistes, et l'ensemble des prescriptions de statines [cf annexe 4].

Figure 7 : Comparaison de la proportion de prescription des statines (en pourcentage de DDD) entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude, chez les cardiologues.

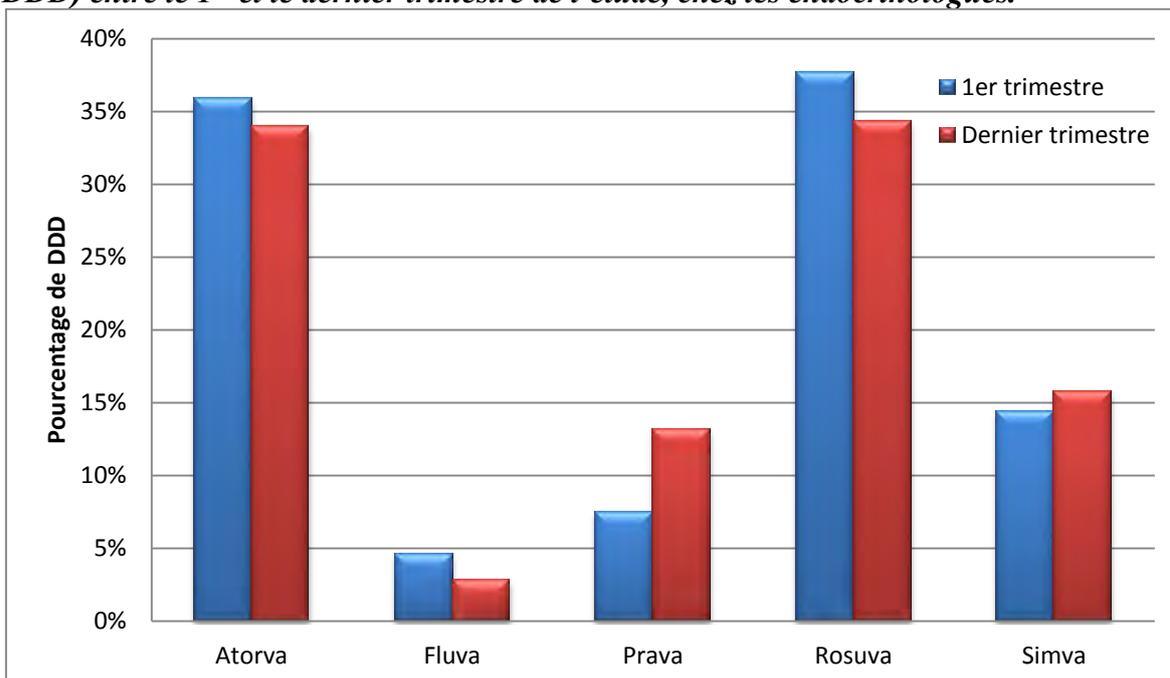


	Atorva	Fluva	Prava	Rosuva	Simva
1 ^{er} trimestre	45.07%	2.63%	7.82%	32.27%	12.22%
Dernier trimestre	48.11%	2.23%	14.17%	25.73%	9.77%
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Chez les cardiologues, cette évolution est identique.

Le test du khi 2 met en évidence une différence significative ($p < 0.001$) entre les pourcentages de prescription de chaque statine au 1^{er} et au dernier trimestre de l'étude. Il y a donc une relation entre la mise sur le marché du générique de l'atorvastatine, chez les cardiologues, et l'ensemble des prescriptions de statines [cf annexe 4].

Figure 8 : Comparaison de la proportion de prescription des statines (en pourcentage de DDD) entre le 1^{er} et le dernier trimestre de l'étude, chez les endocrinologues.



	Atorva	Fluva	Prava	Rosuva	Simva
1 ^{er} trimestre	35.88%	4.56%	7.51%	37.66%	14.39%
Dernier trimestre	33.95%	2.81%	13.16%	34.33%	15.75%
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Chez les endocrinologues, on remarque que la proportion d'atorvastatine et de rosuvastatine décroissent au profit de la pravastatine et de la simvastatine.

Le test du khi 2 met en évidence une différence significative ($p < 0.001$) entre les pourcentages de prescription de chaque statine au 1^{er} et au dernier trimestre de l'étude. Il y a donc une relation entre la mise sur le marché du générique de l'atorvastatine, chez les endocrinologues, et l'ensemble des prescriptions de statines [cf annexe 4].

IV. DISCUSSION

Notre étude montre qu'il n'y a pas eu de report de prescription de l'atorvastatine vers d'autres statines suite à la mise sur le marché du générique du Tahor® tous prescripteurs confondus. En particulier, les prescriptions d'atorvastatine n'ont pas été reportées vers la rosuvastatine. Les prescriptions de cette dernière diminuent progressivement dans tous les sous-groupes étudiés. La statine se démarquant est la pravastatine avec une augmentation de la proportion de sa prescription par tous les médecins. Nous remarquons également une forte diminution de la délivrance du Tahor® au profit de son générique dès sa mise sur le marché.

Les limites de l'étude portent en premier lieu sur le fait que nous n'avons que les données de la délivrance globale, ne nous permettant pas de distinguer l'initiation d'un traitement d'un renouvellement. Notre analyse en sous-groupe portant sur les prescriptions des médecins généralistes doit être interprétée avec prudence car une partie non négligeable de celles-ci est un renouvellement d'ordonnance d'un principe actif déjà initié par un spécialiste (cardiologue et endocrinologue en majorité).

Il existe probablement un biais d'échantillonnage. Nous n'avons étudié que les données issues de la CNAM-TS à l'échelon de Midi-Pyrénées qui n'est pas représentative de la France entière. Il est à noter que la population midi-pyréenne est plutôt âgée, l'indice de vieillissement (nombre de personnes de 65 ans et plus pour 100 jeunes de moins de 20 ans) était de 84.1 en 2006 alors qu'il était de 67 pour la France métropolitaine [50]. Nous ne pouvons donc pas extrapoler nos résultats à l'ensemble de la population française.

La principale force de notre étude est sa puissance. Elle porte sur 4 561 216 délivrances de statines en Midi-Pyrénées. Pour s'affranchir des mouvements de population et de la disparité des posologies entre chaque statine, les résultats ont été calculés en DDD délivrées pour 1000 habitants. La période étudiée est représentative. La durée de 3 ans comprend plusieurs cycles de renouvellement d'ordonnances qui ont lieu tous les 3 à 6 mois. L'étude prend en compte le suivi des mêmes patients en plus des nouvelles prescriptions.

Alors que le travail de thèse [47] qui a étudié la délivrance des statines de 2009 à 2012 montrait une augmentation de la délivrance de la rosuvastatine, celle-ci perd finalement peu à peu son avance sur les autres statines (atorvastatine exclue). Nous pouvons penser que la mise en place d'une entente préalable pour toute nouvelle prescription et la lourdeur administrative qui en découle ont généré, par anticipation, un report de prescription du Crestor® vers d'autres médicaments plus en adéquation avec les recommandations.

Nous n'avons pas d'explication claire concernant la diminution de la délivrance de la simvastatine alors que nous aurions pu penser qu'elle aurait augmenté comme l'a fait la pravastatine. Ces deux molécules sont les statines ayant fait la meilleure preuve de leur efficacité clinique de façon équivalente entre elles et supérieure aux autres. L'une des pistes est cependant l'alerte donnée par la FDA en 2011 concernant les risques de myopathies lors d'utilisation de simvastatine à forte dose [51].

De façon concordante avec nos résultats, une étude de cohorte rétrospective japonaise a montré qu'il n'y avait pas de différence significative sur l'observance en cas de changement de l'atorvastatine princeps vers le générique chez des patients nouvellement traités par atorvastatine [52]. De même, nous savons que plus de la moitié des patients ayant eu un infarctus du myocarde arrête son traitement par statine dans l'année suivant sa mise en route [53]. Une étude de cohorte américaine n'a pas mis en évidence de différence entre un traitement princeps ou générique sur ce point [54]. L'arrivée de génériques des statines sur le marché a donc permis de grandes économies aux différents systèmes de santé mondiaux sans pour autant se montrer délétère sur l'observance du traitement [55,56].

Nous observons un rapprochement des prescriptions vers les recommandations en vigueur, avec la baisse de la prescription de la rosuvastatine et la montée de celle de la pravastatine. Nous pouvons nous demander pourquoi l'atorvastatine reste à cette 1^{ère} place. L'une des raisons est probablement l'absence de report de la délivrance du Tahor® vers d'autres statines depuis qu'il est génériqué. Il est compliqué de remplacer une statine par une autre une fois le traitement initié car le risque de récidiver un accident vasculaire augmente avec le temps quel que soit le traitement utilisé. Un changement thérapeutique peut coïncider avec un évènement aigu, bien que cette évolution soit indépendante, et le prescripteur peut être réticent à faire cette modification. Une étude sur les primo-prescriptions permettrait de

mieux interpréter ce phénomène mais nous ne pouvons pas l'illustrer avec notre méthode d'étude. L'augmentation de la prescription de la pravastatine peut aussi être liée à la visite médicale des laboratoires, bien que la présence de génériques pour toutes les statines et la coercition liée à la prescription de rosuvastatine a peut être diminué la pression des laboratoires sur les prescripteurs, et dès lors la répartition des prescriptions a pu s'en trouver modifiée. Une fiche de bon usage du médicament concernant les statines a été publiée par la HAS en 2012 mais n'a peut être pas été suffisamment relayée auprès des professionnels de santé [22]. En 2013, une étude française s'est penchée sur la question en s'intéressant aux caractéristiques des médecins généralistes prescrivant en majorité des statines princeps et de ceux prescrivant plus de génériques [57]. Les résultats montraient que le profil du patient influençait le choix de la statine (plus de princeps chez les patients jeunes dyslipidémiques ou à profils complexes et chez les patients cardiopathes), ainsi que celui du médecin (plus de prescription de princeps par les médecins âgés de plus de 57 ans de sexe masculin et les médecins exerçant seuls). Nous pouvons penser que la féminisation de la profession et la tendance à la hausse de l'exercice en groupe pourrait influencer vers une augmentation de la prescription de statines génériques.

V. CONCLUSION

Notre étude ne met pas en évidence de reports de prescription du Tahor® vers d'autres statines, dont le Crestor®, suite à la mise sur le marché du générique de l'atorvastatine en mai 2012, que ce soit tous prescripteurs confondus ou en sous-groupe (médecins généralistes, cardiologues ou endocrinologues).

La proportion de prescription de rosuvastatine a diminué au profit de l'augmentation de la prescription de pravastatine. Cette étude ouvre donc la voie à d'autres travaux, notamment l'étude de l'évolution de la prescription de la rosuvastatine suite à la mise en œuvre de l'entente préalable à la prescription.

Nous pouvons conclure que l'écart de prescription de statines avec les recommandations a tendance à se réduire.

L'arsenal thérapeutique s'est récemment enrichi de nouvelles molécules (anti PCSK-9) ayant une efficacité prometteuse et dont la place et l'impact sur les prescriptions reste à déterminer.

Toulouse, le 6 Janvier 2017

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D. GARRIE



Vu le Président
4-1-2016



Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
Centre de Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance,
de Pharmacopépidémiologie et
d'Informations sur le Médicament,
Pharmacopôle Midi-Pyrénées, INSERM U 1027
Centre Hospitalier Universitaire
Faculté de Médecine - 37, allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Principales causes de mortalité dans le monde [Internet]. [cité le 1^{er} déc 2015] Disponible sur: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index2.html>>
2. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Insee - Santé - Principales causes de décès en 2012 [Internet]. 2013 [cité le 1^{er} déc 2015]. Disponible sur: <http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=natfps06205>
3. Société Française de Cardiologie. Dyslipidémies [Internet]. [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur : <http://www.sfcadio.fr/sites/default/files/pdf/cardiologie_texte3.pdf>
4. Haute Autorité de Santé (HAS). Efficacité et efficacité des hypolipémiants: une analyse centrée sur les statines. Mise à jour septembre 2010 [Internet]. [cité le 18 août 2015]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/5_statines-argumentaire_complet_maj_sept_2010.pdf>
5. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Vente de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France: chiffres clés 2010 [Internet]. Sept 2011 [cité le 30 sep 2015]. Disponible sur: <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/L-Afssaps-met-en-ligne-les-chiffres-cles-2010-des-ventes-de-medicaments-ville-et-hopital-Communique>>
6. L'Assurance Maladie. Accord préalable et hypocholestérolémiants [Internet]. Déc 2014 [cité le 30 sep 2015]. Disponible sur: <<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/formalites/l-accord-prealable/accord-prealable-et-hypocholesterolemians.php>>
7. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations [Internet]. 2005 [cité le 18 août 2015]. Disponible sur : <<http://www.unilever-pro-nutrition-sante.fr/wp-content/uploads/2014/03/Afssaps-2005-Prise-en-charge-du-patient-dyslipid%C3%A9mique-recommandations.pdf>>
8. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-48.
9. Ducimetiere P, Claude JR, Richard JL. Relative C H D predictive value of serum cholesterol and triglycerides. New epidemiological data. Paroi Arterielle 1977; 4:71-6.
10. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. Jama 1987; 257: 2176-80.
11. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19 Suppl A: A2-11.

12. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama* 1986; 256: 2823-8.
13. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72
14. Emmerich J, Bruckert E, Delahaye F, Thomas D, Richard JL. [Relations between HDL-cholesterol and cardiovascular diseases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85 Spec No 3: 21-8.
15. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9
16. Miller M. Is hypertriglyceridaemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl H: H18-22.
17. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-78.
19. Haute Autorité de Santé (HAS). Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte: prise en charge - note de cadrage [Internet]. 2015 [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/hypercholesterolemie_pure_et_hyperlipidemie_mixte_-_note_de_cadrage.pdf
20. Haute Autorité de Santé (HAS). Efficacité et efficacité des hypolipémiants: une analyse centrée sur les statines. Synthèse du rapport [Internet]. 2010 [cité le 18 août 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf
21. Moulin P, Vergès B. Principes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte en 2016. Consensus SFE [Internet]. [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/JNDES/2016/16_jndes_dyslipidemies_adulte_p_moulin_b_verges.pdf
22. Haute Autorité de Santé (HAS). Prévention cardio-vasculaire: le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité. Fiche Bon Usage des Médicaments [Internet]. 2012 [cité le 1^{er} déc 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf

23. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7–22.
24. 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. *New England Journal of Medicine*. 1995 Nov 16;333(20):1301–8.
25. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ, 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. *The Lancet*. 2004 Aug;364(9435):685–96.
26. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003 Apr;361(9364):1149–58.
27. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 2008 Nov 20;359(21):2195–207.
28. Scandinaviansimvastatinsurvival. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* [Internet]. 1994 Nov [cité le 17 nov 2016];344(8934). Disponible sur : <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673694905665>>
29. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer 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. *New England Journal of Medicine*. 1996 Oct 3;335(14):1001–9.
30. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*. 1998 Nov 5;339(19):1349–57.
31. Serruys PWJC. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention ;A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3215.
32. European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the ESC and the EAS. *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818

33. Bézie Y, Cattan V. Comparaison des différentes statines : implications cliniques et choix thérapeutiques. *Médecine thérapeutique Cardiologie*. 2003 Feb 17;1(1):46–54.
34. Montastruc J.L. Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase - Intéractions médicamenteuses. [Internet]. [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: <<http://www.esculape.com/medicament/statinesintercation.html>>
35. Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance : Profils d'effets indésirables de médicaments cardiovasculaires [Internet]. 2011 [cité le 17 Nov 2016]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/101/325/47323/0/PositionDetails.aspx>
36. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Mise au point sur les risques musculaires des statines [Internet]. 2002 [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c6090fc66b0777de27e12faf285d4be4.pdf>
37. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Statines et myopathie nécrosante immuno-médiée : renforcement des informations de sécurité - Point d'information [Internet]. 2015 [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Statines-et-myopathie-necrosante-immuno-mediee-renforcement-des-informations-de-securite-Point-d-information>>
38. Padala S, Thompson PD. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis*. 2012 May;222(1):15–21.
39. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Statines et risque de diabète : le rapport bénéfice/risque reste toujours positif - Point d'Information [Internet]. 2014 [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Statines-et-risque-de-diabete-le-rapport-benefice-risque-reste-toujours-positif-Point-d-Information>>
40. Haute Autorité de Santé (HAS). Analyse et conseil à propos des documents d'information HAS sur les produits de santé [Internet]. [cité le 30 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/open_data_medicament_medicament_explication.pdf>
41. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Fiche info - CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publique du médicament. [cité le 30 nov 2016]. Disponible sur: <<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68479386>>
42. Amouyel P, Institut Pasteur de Lille, Université Louis Pasteur de Strasbourg, Inserm de Toulouse. Maladies cardiovasculaires : présentation des tous premiers résultats de l'étude Mona Lisa. Dossier de presse. Lille: Institut Pasteur; 2008.
43. L'Assurance Maladie. Usage des statines: une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins [Internet]. 2013

[cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/29052013_DP_Usage_statines_mai_2013_vdef.pdf>

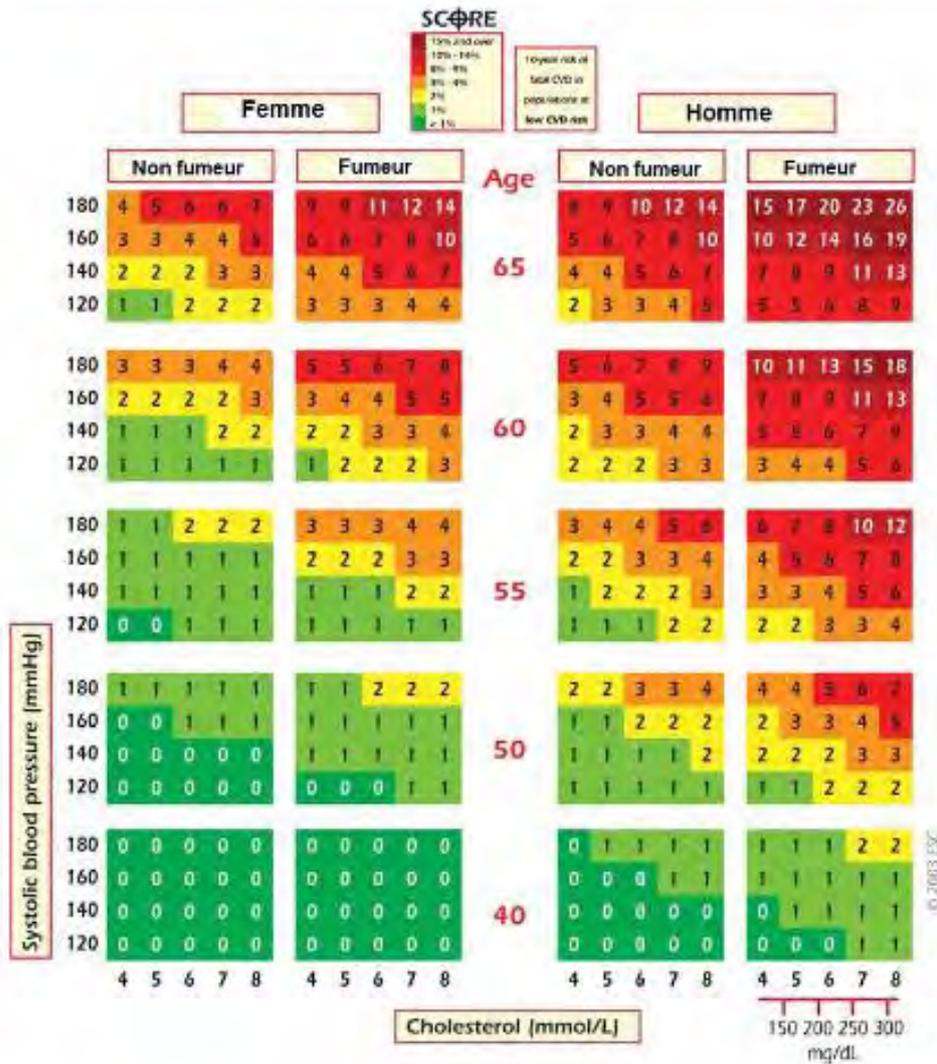
44. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les médicaments génériques: des médicaments à part entière [Internet]. 2012 [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_rapport-generiques_decembre2012-v2.pdf>
45. Ordre National des Médecins. Le médicament générique [Internet]. 2010 [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: <<https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/generiques.pdf>>
46. Inspection Générale des Affaires Sociales. Evaluation de la politique française des médicaments génériques [Internet]. 2012 [cité le 17 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf>
47. Guillot Gambier 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 prescriptions du Tahor® vers d'autres statines, avant sa mise en circulation dans les officines ? Thèse d'exercice : Médecine : Toulouse III ; 2014 ; 2014 TOU3
48. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Populations légales au 1er janvier 2012 [Internet]. 2014 [cité le 30 nov 2016]. Disponible sur: <<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1285476>>
49. Observatoire Economique de Midi-Pyrénées. Chiffres clés Midi-Pyrénées [Internet]. 2015 [cité le 30 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.midi-pyrenees.cci.fr/sites/midi-pyrenees.cci.fr/files/Publications/chiffres_clesmp_2015.pdf>
50. Agence Régionale de Santé (ARS) Midi-Pyrénées. Projet régional de santé [Internet]. 2011 [cité le 30 nov 2016]. Disponible sur: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ministere/Ars_MidiPyr/2011/PRS_DIAGNOSTIC_112011.pdf>
51. Tuchscherer RM, Nair K, Ghushchyan V, Saseen JJ. Simvastatin prescribing patterns before and after FDA dosing restrictions: a retrospective analysis of a large healthcare claims database. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015 Feb;15(1):27–34.
52. Mano Y, Fukushima S, Kuroda H, Ohshima H, Kato Y, Ohuchi K, et al. Adherence to changing from brand-name to generic atorvastatin in newly treated patients: a retrospective cohort study using health insurance claims. *J Pharm Health Care Sci*. 2015;1:12.
53. Evans CD, Eurich DT, Lamb DA, et al. Retrospective observational assessment of statin adherence among subjects patronizing different types of community pharmacies in Canada. *J Manag Care Pharm* 2009;15:476-84.

54. O'Brien EC, McCoy LA, Thomas L, Peterson ED, Wang TY. Patient adherence to generic versus brand statin therapy after acute myocardial infarction: Insights from the Can Rapid Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Registry. *Am Heart J.* 2015 Jul;170(1):55–61.
55. Simoens S, Sinnaeve PR. Generic atorvastatin, the Belgian statin market and the cost-effectiveness of statin therapy. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Feb;27(1):49–60.
56. Li P, Schwartz JS, Doshi JA. Impact of Cost Sharing on Therapeutic Substitution: The Story of Statins in 2006. *J Am Heart Assoc.* 2016 Nov 11;5(11).
57. Pichetti S, Sermet C, Godman B, Campbell SM, Gustafsson LL. Multilevel analysis of the influence of patients' and general practitioners' characteristics on patented versus multiple-sourced statin prescribing in France. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013 Jun;11(3):205–18.

VII. ANNEXES

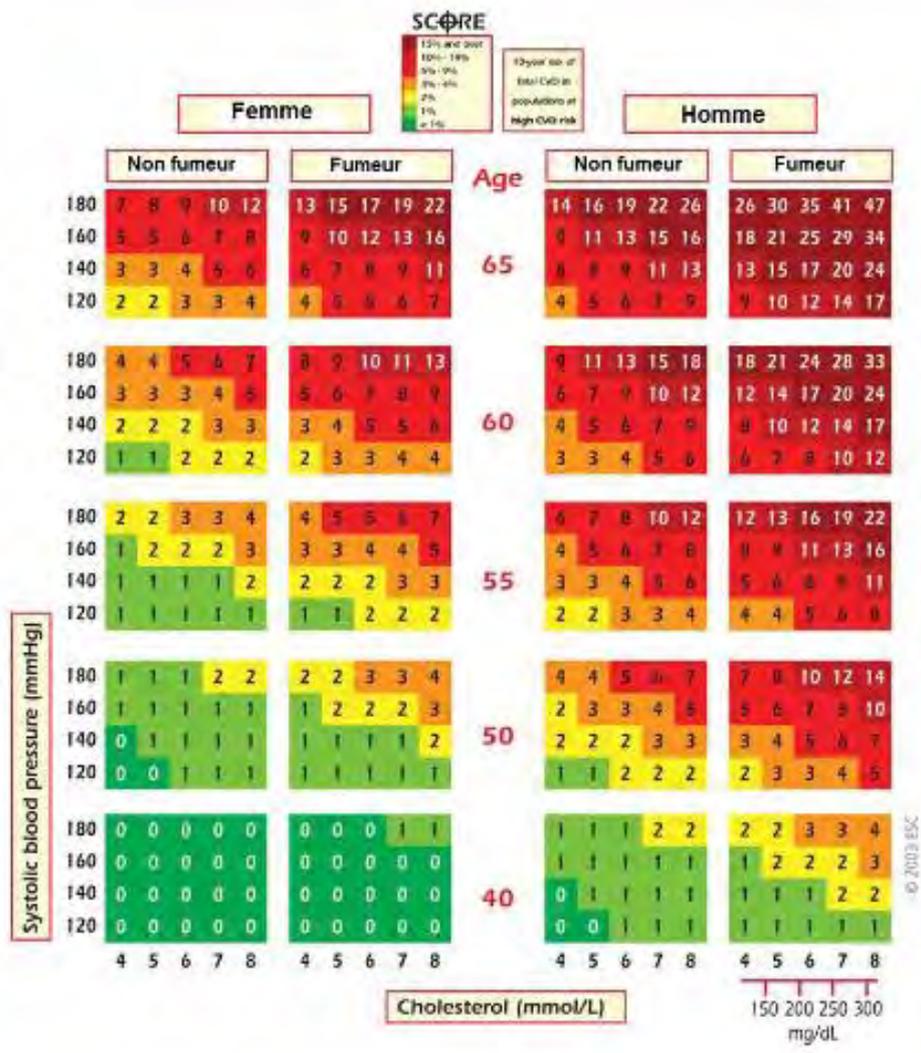
Annexe 1 : Tables SCORE d'évaluation du risque cardiovasculaire

Évaluation du risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans : calcul du score pour populations à faible risque (La France)



Calcul du score de risque cardiovasculaire en prévention primaire en dehors du diabète ou de l'insuffisance rénale chronique.

Évaluation du risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans : calcul du score pour populations à haut risque



Calcul du score de risque cardiovasculaire en prévention primaire en dehors du diabète ou de l'insuffisance rénale chronique.

Annexe 2 : Statines – Coûts de traitement journalier hors associations fixes au 1er juin 2013

Molécule	Nom commercial	Posologie*	coût minimal sur 30 jours**
Atorvastatine	Génériques	10mg/j	9,03 €
		20mg/j	16,51 €
		40mg/j	18,32 €
		80mg/j	18,32 €
	Tahor®	10mg/j	14,87 €
		20mg/j	27,47 €
		40mg/j	30,59 €
		80mg/j	30,59 €
Fluvastatine	Génériques /Fractal® /Lescol®****	20mg/j	6,73 €
		40mg/j	7,49 €
		80mg/j	12,40 €
Pravastatine	Génériques	10mg/j	6,67 €
		20mg/j	11,85 €
		40mg/j	13,21 €
	Elisor® /Vasten®	10mg/j	10,46 €
		20mg/j	19,08 €
		40mg/j	21,31 €
Rosuvastatine	Crestor®	5mg/j	17,56 €
		10mg/j	25,56 €
		20mg/j	33,57 €
Simvastatine	Génériques	10mg/j	3,86 €
		20mg/j	10,72 €
		40mg/j	11,95 €
	Zocor® /Lodales®	10mg/j	
		20mg/j	20,69 €
		40mg/j	23,12 €

*La posologie journalière usuelle correspond à 1 comprimé par jour.

**Ces coûts correspondent aux prix publics des plus grands conditionnements disponibles en ville, rapportés sur 30 jours.

Annexe 3 : Prix des statines au 1^{er} mars 2014

CONVERGENCE DES STATINES au 01/03/2014 POUR LES MOLECULES SUIVANTES: PRAVASTATINE, SIMVASTATINE et ATORVASTATINE

conditionnement	princeps		générique	
	PFHT	PPTTC	PFHT	PPTTC
B/28	10,00	14,10	5,00	8,65
B/30	10,72	15,07	5,36	9,24
B/84	30,01	41,34	15,01	25,01
B/90	32,15	44,19	16,08	26,69

Les prix du 10 mg (Pravastatine et Simvastatine) restent inchangés (inférieurs aux prix cibles) à l'exception de l'Atorvastatine

Annexe 4 : Test du Khi 2 entre les DDD délivrées au 1^{er} et au dernier trimestre de l'étude

• ATORVASTATINE

Tous prescripteurs confondus			
Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Atorvastatine	5482646	5997549	11480195
Autres statines	9578994	10291417	19870411
Total	15061640	16288966	31350606
	48%	52%	

37%

63%

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Atorvastatine	5515382	5964813	11480195
Autres statines	9546258	10324153	19870411
Total	15061640	16288966	31350606

Test Khi 2	590
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

Médecins généralistes

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Atorvastatine	5208372	5683432	10891804
Autres statines	9223315	9917843	19141158
Total	14431687	15601275	30032962
	48%	52%	

36%

64%

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Atorvastatine	5233820	5657984	10891804
Autres statines	9197867	9943291	19141158
Total	14431687	15601275	30032962

Test Khi 2	374
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

Cardiologues

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Atorvastatine	81435	107959	189394	47%
Autres statines	99252	116464	215715	53%
Total	180687	224423	405109	
	45%	55%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Atorvastatine	84473	104921	189394
Autres statines	96213	119502	215715
Total	180687	224423	405109

Test Khi 2	370
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

Endocrinologues

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Atorvastatine	49962	45607	95569	35%
Autres statines	89276	88744	178020	65%
Total	139238	134351	273589	
	51%	49%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Atorvastatine	48638	46931	95569
Autres statines	90600	87420	178020
Total	139238	134351	273589

Test Khi 2	113
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

- ROSUVASTATINE

Tous prescripteurs confondus

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Rosuvastatine	4302364	4090286	8392650	37%
Autres statines	10759276	12198680	22957956	73%
Total	15061640	16288966	31350606	
	48%	52%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Rosuvastatine	4032046	4360604	8392650
Autres statines	11029595	11928361	22957956
Total	15061640	16288966	31350606

Test Khi 2 47631
 Degré de liberté 1
 Taux d'erreur accepté 0,10%
 Valeur de référence 10,8276

Résultats test

Relation validée

Médecins Généralistes

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Rosuvastatine	4111508	3910886	8022394
Autres statines	10320179	11690389	22010568
Total	14431687	15601275	30032962

48%

52%

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Rosuvastatine	3854987	4167407	8022394
Autres statines	10576700	11433868	22010568,33
Total	14431687	15601275,33	30032962,33

Test Khi 2 44836
 Degré de liberté 1
 Taux d'erreur accepté 0,10%
 Valeur de référence 10,8276

Résultats test

Relation validée

Cardiologue

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Rosuvastatine	58305	57735	116040
Autres statines	122382	166688	289069
Total	180687	224423	405109

45%

55%

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Rosuvastatine	51756	64284	116040
Autres statines	128931	160139	289069
Total	180687	224423	405109

Test Khi 2 2096
 Degré de liberté 1
 Taux d'erreur accepté 0,10%
 Valeur de référence 10,8276
 Résultats test **Relation validée**

Endocrinologues

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Rosuvastatine	52436	46125	98561	36%
Autres statines	86802	88226	175028	64%
Total	139238	134351	273589	
	51%	49%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Rosuvastatine	50161	48400	98561
Autres statines	89077	85951	175028
Total	139238	134351	273589

Test Khi 2 329
 Degré de liberté 1
 Taux d'erreur accepté 0,10%
 Valeur de référence 10,8276
 Résultats test **Relation validée**

• FLUVASTATINE

Tous prescripteurs confondus

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Fluvastatine	732250	555817	1288067	4%
Autres statines	14329390	15733148	30062539	96%
Total	15061640	16288966	31350606	
	48%	52%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Fluvastatine	618821	669247	1288067
Autres statines	14442820	15619719	30062539
Total	15061640	16288966	31350606

Test Khi 2 47731
 Degré de liberté 1
 Taux d'erreur accepté 0,10%
 Valeur de référence 10,8276
 Résultats test **Relation validée**

Médecins Généralistes

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Fluvastatine	708500	537087	1245587	4%
Autres statines	13723187	15064188	28787375	96%
Total	14431687	15601275	30032962	
	48%	52%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Fluvastatine	598540	647047	1245587
Autres statines	13833147	14954228	28787375
Total	14431687	15601275	30032962

Test Khi 2 40571

Degré de liberté 1

Taux d'erreur accepté 0,10%

Valeur de référence 10,8276

Résultats test **Relation validée**

Cardiologues

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Fluvastatine	4750	5000	9750	2%
Autres statines	175937	219423	395359	98%
Total	180687	224423	405109	
	45%	55%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Fluvastatine	4349	5401	9750
Autres statines	176338	219021	395359
Total	180687	224423	405109

Test Khi 2 68

Degré de liberté 1

Taux d'erreur accepté 0,10%

Valeur de référence 10,8276

Résultats test **Relation validée**

Endocrinologues

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Fluvastatine	6350	3780	10130	4%
Autres statines	132888	130571	263459	96%
Total	139238	134351	273589	
	51%	49%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Fluvastatine	5155	4975	10130
Autres statines	134083	129377	263459
Total	139238	134351	273589

Test Khi 2 585
Degré de liberté 1
Taux d'erreur accepté 0,10%
Valeur de référence 10,8276
Résultats test **Relation validée**

- PRAVASTATINE

Tous prescripteurs confondus

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Pravastatine	1981924	3191351	5173275	17%
Autres statines	13079716	13097615	26177331	83%
Total	15061640	16288966	31350606	
	48%	52%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Pravastatine	2485375	2687900	5173275
Autres statines	12576265	13601066	26177331
Total	15061640	16288966	31350606

Test Khi 2 235069
Degré de liberté 1
Taux d'erreur accepté 0,10%
Valeur de référence 10,8276
Résultats test **Relation validée**

Médecins Généralistes

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Pravastatine	1922260	3092231	5014490	17%
Autres statines	12509427	12509045	25018472	83%
Total	14431687	15601275	30032962	
	48%	52%		

Théorique	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre	Total
Pravastatine	2409604	2604886	5014490
Autres statines	12022083	12996389	25018472
Total	14431687	15601275	30032962

Test Khi 2	118322
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

Cardiologues

Observé	1er trimestre	Dernier trimestre	Total	
Pravastatine	14125	31801	45926	11%
Autres statines	166562	192621	359183	89%
Total	180687	224423	405109	
	45%	55%		

Théorique	1er trimestre	Dernier trimestre	Total
Pravastatine	20484	25442	45926
Autres statines	160203	198981	359183
Total	180687	224423	405109

Test Khi 2	4019
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

Endocrinologues

Observé	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total	
Pravastatine	10451	17676	28127	10%
Autres statines	128787	116675	245463	90%
Total	139238	134351	273589	
	51%	49%		

Théorique	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total
Pravastatine	14315	13812	28127
Autres statines	124923	120539	245463
Total	139238	134351	273589

Test Khi 2	2367
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

- SIMVASTATINE

Tous prescripteurs confondus

Observé	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total	
Simvastatine	2562456	2453963	5016419	16%
Autres statines	12499184	13835003	26334187	84%
Total	15061640	16288966	31350606	

48% 52%

Théorique	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total
Simvastatine	2410017	2606402	5016419
Autres statines	12651623	13682564	26334187
Total	15061640	16288966	31350606

Test Khi 2	22093
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

Médecins Généralistes

Observé	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total	
Simvastatine	2481047	2377639	4858687	16%
Autres statines	11950640	13223636	25174276	84%
Total	14431687	15601275	30032962	

48% 52%

Théorique	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total
Simvastatine	2334736	2523950	4858687
Autres statines	12096951	13077325	25174276
Total	14431687	15601275	30032962

Test Khi 2	21057
Degré de liberté	1
Taux d'erreur accepté	0,10%
Valeur de référence	10,8276
Résultats test	Relation validée

Cardiologues

Observé	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total	
Simvastatine	22072	21927	43999	11%
Autres statines	158615	202495	361110	89%
Total	180687	224423	405109	

45% 55%

Théorique	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total
Simvastatine	19625	24375	43999
Autres statines	161062	200048	361110
Total	180687	224423	405109

Test Khi 2 618
 Degré de liberté 1
 Taux d'erreur accepté 0,10%
 Valeur de référence 10,8276
 Résultats test

Relation validée

Endocrinologues

Observé	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total	
Simvastatine	20039	21163	41203	15%
Autres statines	119199	113188	232387	85%
Total	139238	134351	273589	
	51%	49%		

Théorique	1er trimestre de l'étude	Dernier trimestre de l'étude	Total
Simvastatine	20969	20233	41203
Autres statines	118269	114118	232387
Total	139238	134351	273589

Test Khi 2 99
 Degré de liberté 1
 Taux d'erreur accepté 0,10%
 Valeur de référence 10,8276
 Résultats test

Relation validée

AUTEUR : Justine FALGUIERES FAVRE

TITRE : ETAT DES LIEUX DE LA DELIVRANCE DES STATINES DE 2012 A 2014 EN MIDI-PYRENEES : LA MISE A DISPOSITION DE L'ATORVASTATINE, GENERIQUE DU TAHOR®, A-T-ELLE MODIFIE LE PROFIL DE DELIVRANCE DES STATINES ?

DIRECTEURS DE THESE : Dr Jordan BIREBENT, Dr Agnès SOMMET

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Médecine Toulouse - Purpan, 24 janvier 2017

RESUME :

Introduction : En 2010, le Tahor® (atorvastatine) et le Crestor® (rosuvastatine) étaient les statines les plus vendues en France malgré les recommandations (HAS, ASMR) qui préconisent l'utilisation de la simvastatine ou de la pravastatine en 1^{ère} intention. Ces dernières étaient les seules à avoir fait la preuve de leur efficacité sur la morbi-mortalité dans toutes les indications. Notre objectif principal est de savoir s'il y a eu un report des prescriptions du Tahor® vers d'autres statines, en particulier le Crestor®, depuis la mise en circulation de l'atorvastatine sous forme générique en mai 2012 jusqu'à l'instauration des règles de régulation de prescription du Crestor® en novembre 2014 en Midi-Pyrénées.

Méthode : Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive observationnelle longitudinale concernant toutes les délivrances de statines entre le 1^{er} trimestre 2012 et le dernier trimestre 2014 en Midi-Pyrénées à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

Résultats : L'atorvastatine reste la statine la plus prescrite, suivie par la rosuvastatine dont la proportion de prescription diminue au profit de la pravastatine.

Discussion : Notre étude ne met pas en évidence de reports de prescription du Tahor® vers d'autres statines, dont le Crestor®, suite à la mise sur le marché du générique de l'atorvastatine. Les prescriptions des statines tendent à se rapprocher des recommandations en vigueur.

TITLE AND SUMMARY: ASSESSMENT OF STATINS FROM 2012 TO 2014 IN MIDI-PYRENEES: DID THE MARKETING OF ATORVASTATIN, GENERIC OF TAHOR, MODIFIED PRESCRIPTION OF STATIN?

Introduction: In 2010 in France, Tahor® (atorvastatin) and Crestor® (rosuvastatin) were the biggest sell-out statins in spite of guidelines (HAS, ASMR), which recommend using simvastatin or pravastatin in first-line treatment. These medications were the only ones that have proved their effectiveness about morbidity and mortality rates in all medical indications. The aim of the study is to explore whether prescriptions of Tahor switched to others statins (especially Crestor®), from the entry of the atorvastatin generic on the market place in May 2012, to the introduction of prescription regulation rules in November 2014 in Midi-Pyrénées.

Methods: We carried out a longitudinal observational descriptive epidemiological study concerning all deliveries of statins between the first quarter of 2012 and the last quarter of 2014 in Midi-Pyrénées, using data from the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

Results: Atorvastatin remains the most prescribed statin, followed by rosuvastatin. The share of prescription of rosuvastatin decreases in favor of pravastatin.

Discussion: This study does not show any report of prescription of Tahor® to other statin after the entry of the atorvastatin generic on the market place. Prescriptions of statins tend to get closer to the currents guidelines.

MOTS-CLES : Statines, génériques, prescription, atorvastatine

Discipline administrative : Médecine Générale

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