

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2129

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LE BERRE Léa

**ETAT ACTUEL DES PRESCRIPTIONS DE STATINES, SUR LE PLAN QUANTITATIF
ET QUALITATIF, EN 2021 POUR LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS QUI SE
RENDENT EN OFFICINE DE VILLE**

Mercredi 14 Décembre 2022

Directeur de thèse : Docteur BAGHERI Haleh

JURY

Président : Professeur ROUSSIN Anne
1er assesseur : Docteur BAGHERI Haleh
2ème assesseur : Docteur BOST Aurore

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Anne Roussin, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Merci également pour ces années d'enseignement à la faculté de pharmacie de Toulouse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Haleh Bagheri, Praticien Hospitalier,

Pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour m'avoir encadrée et accompagnée tout au long de ce travail. Je souhaite également vous remercier pour votre disponibilité ainsi que tous vos précieux conseils. Veuillez trouver ici, l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Aurore Bost,

Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien depuis mes premiers stages, de m'avoir formée au cours de ces dernières années, pour ta patience face à mes différentes interrogations et pour ta bienveillance. Travailler avec toi est un réel plaisir.

À ma famille

À ma maman, merci pour tout ce que tu m'as apportée et ce que tu m'apportes encore. Merci pour ton soutien inconditionnel, pour m'avoir épaulée et encouragée au cours de ces années d'étude. Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à toi.

À ma sœur Marion, merci d'avoir toujours été présente et de m'avoir apportée ton soutien à toute épreuve. Merci pour cette complicité et pour tous ces moments partagés qui sont importants pour moi.

À mon père, merci pour ton soutien et d'avoir toujours cru en moi.

À mon grand-père, pour m'avoir encouragée et pour tous ces moments passés ensemble depuis mon plus jeune âge. Et merci d'avoir prévenu tous tes amis que je travaille à la pharmacie de quartier, permettant ainsi de dynamiser mes journées avec les fameux « Vous êtes bien la petite fille de Pierre ? ».

À mes amies

À Amélie, pour tes précieux conseils, ton écoute, ton humour, tes loooooongs sms pendant toutes ces années d'étude. Merci d'avoir toujours été une amie présente depuis la fin du collège, dans les bons moments, mais aussi dans les moins bons en ayant toujours su trouver les bons mots.

À Anaïs pour ta bonne humeur contagieuse, ta joie de vivre, pour tous ces goûters rocamadour/pain/coca. Merci pour m'avoir rassurée à chaque panique pré-partiels et de m'avoir apportée des cornes de gazelle pendant les périodes de révisions. Par contre, je ne te remercie pas pour avoir décidé de partir vivre à la Réunion même si j'ai hâte de venir t'y rejoindre pour des vacances (mais promets-moi qu'on ne fera pas trop de randonnées stp et que tu me feras ton gâteau milka).

À Marie/Keekee, merci pour ton amitié, ta singularité, ton altruisme, ta vision de la vie, ton écoute. Merci pour ces invitations parisiennes qui se concrétiseront de plus en plus ces prochains mois. Et surtout merci pour ton excellent niveau en anglais qui t'a permis de contribuer à la relecture, et donc, à l'amélioration de cette thèse.

À Manon, pour avoir été une voisine de vacances extraordinaire, ces étés (+++2017) que tu as rendu plus beaux, pour ces repas au restaurant, pour ta bienveillance et pour cette amitié qui ne bouge pas depuis qu'elle a débuté aux douches de la plage du Barcarès.

À Chloé, Victoria et FM pour ces vacances à Hossegor et surtout pour tous ces bons moments passés ensemble.

À Ségolène et Lucie, merci pour votre amitié depuis plus de 20 ans.

À mes amies de pharmacie qui ont permis de rendre agréable ces années de fac.

À Audrey, pour avoir été une binôme d'inté puis ronéo hors pair, une bestah de promo de qualité et un soutien infaillible dans ce parcours universitaire. Merci pour ces repas chez toi (dont les raclettes +++), pour ces McDos récurrents, pour les mini podcasts, pour les Déferlantes x2, pour ces week-end à la mer, ces goûters place Saint Georges. Merci d'écouter mes plaintes au quotidien et d'être toujours là. Je suis heureuse que notre amitié initialement « arrangée » par des amies communes se soit transformée en une réelle amitié.

À JS ma passionnée de vélo préférée, pour m'avoir supportée en TP, pour émettre régulièrement des avis négatifs sur mes vêtements préférés (cf mon pull « poncho », mes chaussures « sabots de vache »), pour avoir coordonné et contribué au montage de mes meubles IKEA. Ta détermination à poursuivre une carrière non professionnelle en jardinage (et ce malgré de nombreux « abandons » de plantes) m'épate de jour en jour et me rend fière de te compter parmi mes amies.

À Aude pour ta gentillesse et bienveillance, à JB pour avoir été mon binôme de vie de fac pendant 3 ans et à Alis pour être une coach de vie incroyable.

À toute l'équipe de la Pharmacie Saint Simon pour m'avoir formée depuis mes débuts, pour m'avoir intégrée dans une équipe aussi solidaire, soudée et bienveillante.

À Céline, pour avoir accepté de me faire confiance depuis mes débuts il y a bientôt 4 ans, pour m'avoir accompagnée et formée tout au long de mes études et de mon début de vie professionnelle. Merci pour tous vos conseils, votre patience, pour m'avoir libérée du temps pour que je puisse avancer cette thèse et surtout pour votre écoute. Je vous suis très reconnaissante. Travailler au sein de votre officine est un réel plaisir. Et merci pour les cours de pilate du mercredi midi qui me prouvent que je suis encore dotée de muscles.

À Carole pour être le rayon de soleil de la pharmacie.

À Céline L pour ta bonne humeur.

À Aurélie pour ta bienveillance.

À Clément pour nos passions communes restaurants et sneakers, pour m'avoir fait déguster un kebab à Seysses (extension de ma culture culinaire) et pour ne pas me juger quand les patients m'attendrissent.

À Léa pour être lumineuse, pour notre passion commune pour les patients choupiés.

À Laura pour être un boute-en-train, pour me faire réviser régulièrement avec tes nombreuses connaissances.

À Karine pour ta gentillesse.

À Christelle pour ton humour et ta spontanéité.

À Marie-Christine pour m'avoir décomplexée dans le fait de parler à voix haute quand je réfléchis dans le back office.

À Élodie, pour avoir partagé nos premiers pas dans la vie professionnelle ensemble.

À Chloé, pour avoir travaillé quelques mois ensemble, pour ta gentillesse, ton humour, ta passion pour les vocaux et les débriefs les lundis soir (qui se font plus rares depuis que tu es à La Réunion).

À toute l'équipe de la pharmacie de Gascogne à Seysses, pour m'avoir accueillie pendant mon stage de 6^{ème} année, pour m'avoir formée et intégrée malgré le contexte lié au Covid. Et plus particulièrement, merci à Matthieu et Hélène pour m'avoir permis de réaliser au sein de votre officine le recueil de données nécessaire pour la réalisation de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	12
Liste des figures	13
Liste des abréviations	14
Introduction	17
Partie I : État des lieux de la prescription de statines	18
1. Les maladies cardiovasculaires	18
1.1 Définition et épidémiologie	18
1.2 L'athérosclérose	19
1.2.1 Définition et physiopathologie	19
1.2.2 Contrôle du taux de cholestérol	20
1.2.2.1 Intérêt	20
1.2.2.2 Les mesures hygiéno-diététiques	21
1.2.2.3 Les médicaments hypocholestérolémiants	22
1.2.2.3.1 Statines	23
1.2.2.3.2 Inhibiteur de l'absorption du cholestérol	23
1.2.2.3.3 Résine échangeuse d'ions	24
1.2.2.3.4 Fibrates	25
1.2.2.3.5 Inhibiteurs de PCSK-9	25
1.3 Le risque cardiovasculaire	26
1.3.1 Définition	26
1.3.2 Estimation	26
1.3.2.1 Estimation par sommation des facteurs de risque	26
1.3.2.1.1 Facteurs de risque	26
1.3.2.1.2 Sommation des facteurs de risque	27
1.3.2.2 Estimation par modélisation statistique	28
1.3.2.2.1 Recommandations européennes	28
1.3.2.2.2 Recommandations françaises	29
1.3.2.2.3 Recommandations américaines	30
1.3.2.2.4 Recommandations britanniques	31
1.3.2.2.5 Recommandations canadiennes	32

1.3.2.3 Synthèse des recommandations de l'estimation du risque cardiovasculaire	33
1.4 Prévention cardiovasculaire	33
2. Recommandations et bon usage des statines.....	34
2.1 Les statines	34
2.1.1 Indications.....	35
2.1.2 Mécanisme d'action	36
2.1.3 Propriétés pharmacocinétiques	36
2.1.4 Effets indésirables	37
2.1.4.1 Effets indésirables hépatiques	37
2.1.4.2 Effets indésirables musculaires.....	38
2.1.4.3 Diabète de type 2	39
2.1.4.4 AVC hémorragiques.....	39
2.1.4.5 Effets indésirables évoqués mais non confirmés	40
2.1.4.5.1 Troubles cognitifs	40
2.1.4.5.2 Cancer	40
2.1.5 Intensité de la statine	40
2.1.6 Interactions médicamenteuses	41
2.1.7 Les statines chez les personnes âgées.....	42
2.2 Prévention primaire et secondaire chez les patients de plus de 75 ans	43
2.2.1 Recommandations françaises	43
2.2.2 Recommandations européennes.....	44
2.2.3 Recommandations étrangères.....	45
2.2.3.1 Recommandations américaines.....	45
2.2.3.2 Recommandations britanniques.....	46
2.2.3.3 Recommandations canadiennes.....	47
2.2.4 Synthèse des principales recommandations	48
2.3 L'apport de la bibliographie	49
2.3.1 Prévention primaire chez les plus de 75 ans	49
2.3.1.1 Essais contrôlés randomisés	49
2.3.1.2 Études observationnelles	52
2.3.1.3 Méta-analyses.....	56
2.3.2 Prévention secondaire chez les plus de 75 ans	57

2.3.2.1 Essais contrôlés randomisés	57
2.3.2.2 Études observationnelles	58
2.3.2.3 Méta-analyses	59
2.3.3 Prévention globale chez les plus de 75 ans	59
2.3.3.1 Essai contrôlé randomisé	59
2.3.3.2 Étude observationnelle.....	61
2.3.3.3 Méta-analyses	61
2.3.4 Synthèse	63
2.3.5 Dé-prescription	66

Partie II : Analyse des prescriptions de statines chez les patients de plus de 75 ans en officine de ville **69**

1. Objectifs	69
2. Méthodes	69
2.1 Schéma de l'étude.....	69
2.2 Lieu et durée de l'étude	69
2.3 Population cible	69
2.3.1 Critères d'inclusion	69
2.3.2 Critères d'exclusion	70
2.4 Étude de faisabilité	70
2.4.1 Solutions apportées	71
2.5 Recueil des données	71
2.6 Méthode d'analyse	72
2.6.1 Détermination de l'indication.....	72
2.6.2 Analyse des résultats.....	74
3 Résultats.....	75
3.1 Population : chiffres	75
3.2 Objectif principal : état actuel des prescriptions de statines : analyse quantitative	76
3.2.1 Indication	76
3.2.2 Description de la prescription de statines	76
3.2.3 Co-prescriptions médicamenteuses	78
3.2.4 Instauration de la statine.....	81
3.2.5 Arrêt de la statine.....	81

3.3 Objectif secondaire : Conformité avec les recommandations	81
4 Discussion.....	83
5 Conclusion	87
<i>BIBLIOGRAPHIE.....</i>	88
<i>ANNEXES</i>	97

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Estimation du risque cardiovasculaire en fonction des pays</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 2 : Indication cardiovasculaire des statines</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 3 : Intensité des statines.....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 4 : Principales recommandations des sociétés savantes et des autorités de santé sur l'utilisation des statines chez les plus de 75 ans.....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 5 : Principales études démontrant l'intérêt des statines chez les personnes de 75 ans et plus</i>	<i>65</i>

Liste des figures

Figure 1 : Arbre décisionnel d'aide à la détermination de l'indication de la statine ... 73

Figure 2 : Diagramme circulaire présentant la répartition des indications des prescriptions de statines..... 76

Figure 3 : Répartition de la prescription de statines toutes indications confondues.. 77

Figure 4 : Histogramme représentant la répartition de la prescription de statines en fonction de leur dosage 78

Liste des abréviations

AACVPR : American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation

AAP : Antiagrégant plaquettaire

AAPA : American Academy of Physician Assistants

ABC : Association of Black Cardiologists

ACC : American College of Cardiology

ACPM : Association College of Preventive Medicine

ADA : American Diabetes Association

AGS : American Geriatrics Society

AHA : American Heart Association

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ALLHAT : Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

ALLHAT-LLT : Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Lipid Lowering Trial

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOMI : Arthériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

APhA : American Pharmacists Association

ApoB : Apolipoprotéine B

A.S.I : Antiagrégant plaquettaire, Statine, IEC

ASPC : American Society for Preventive Cardiology

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-vitamine K

B.A.S.I.C : Bêtabloquants, Antiagrégant plaquettaire, Statine, IEC, Contrôles des facteurs de risque

CAC : Coronary Artery Calcium

CCS : Canadian Cardiovascular Society

CLEM : Cardiovascular Life Expectancy Model

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRP : C-Reactive Protein

CTT : Cholesterol Treatment Trialists'

CV : CardioVasculaire
DCI : Dénomination Commune Internationale
DT : Diabète
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
EHPAD : Établissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
ESC : European Society of Cardiology
FDA : Food and Drug Administration
FRS : Framingham Risk Score
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL-c : High Density Lipoprotein cholesterol
HR : Hazard Ratio
HTA : HyperTension Artérielle
IC : Intervalle de Confiance
IDM : Infarctus Du Myocarde
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC : Indice de Masse Corporelle
LDL-c : Low Density Lipoprotein cholesterol
Lp(a) : Lipoprotéine a
MCV : Maladies CardioVasculaires
n = nombre
NICE : National Institute of Health and Care Excellence
NLA : National Lipid Association
NSFA : Nouvelle Société Française d'Athérosclérose
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAS : Pression Artérielle Systolique
PCE : Pooled Cohort Equations
PCNA : Preventive Cardiovascular Nurses Association
QALY : Quality-adjusted life year
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SAGE : Study Assessing Goals in the Elderly
SCORE : Systemic Coronary Risk Estimation
SCORE 2 : Systemic Coronary Risk Estimation 2
SCORE2-OP : Systemic Coronary Risk Estimation 2 Older-Persons

SFD : Société Francophone du Diabète

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SITE : Statins In The Elderly

SNIR-AM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

USPSTF : US Preventive Services Task Force

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Introduction

Les dyslipidémies constituent un facteur de risque cardiovasculaire. L'augmentation du LDL-cholestérol est impliquée dans l'athérosclérose aboutissant à l'obstruction des artères, responsable de pathologies cardiovasculaires. Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les statines restent les médicaments hypolipémiants indiqués en première intention [1].

Au sein de la population générale, l'utilisation des statines est recommandée chez tous les patients en prévention secondaire ainsi que chez les patients à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire [1]. Pour les personnes âgées, les recommandations claires et unanimes se font plus rares. En effet, un âge supérieur à 80 ans, voire même à 70 ans constitue un critère d'exclusion de la plupart des essais cliniques. On dispose donc de peu de données exploitables chez les sujets de plus de 75 ans.

Cette thèse s'articule en deux parties. Dans un premier temps, la synthèse sur l'état des lieux des prescriptions de statines concernant leur utilisation chez les plus de 75 ans en prévention cardiovasculaire. Nous nous baserons pour cela sur les recommandations nationales et internationales de différentes sociétés savantes et/ou autorités de santé, et nous récapitulerons les dernières publications (essais contrôlés randomisés, études observationnelles et méta-analyses). La deuxième partie de cette thèse correspond à l'analyse des prescriptions de statines chez les patients de plus de 75 ans, en officine de ville, par la réalisation d'une étude observationnelle réalisée en 2021.

Partie I : État des lieux de la prescription de statines

1. Les maladies cardiovasculaires

1.1 Définition et épidémiologie

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, avec une estimation de 17,7 millions de décès en 2015. Leur incidence varie en fonction des pays, la France étant l'un des moins touchés d'Europe. De plus, elles sont en augmentation dans les pays en développement alors qu'elles diminuent dans les pays développés [2]. Ceci s'explique par des facteurs de risque liés à la fois au mode de vie (habitudes alimentaires, sédentarité, facteurs environnementaux), ainsi qu'à des caractéristiques génétiques [3].

En France, avec plus de 140 000 morts par an, les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de décès après les cancers et la première chez les femmes et les personnes de plus de 65 ans [4].

Ces pathologies sont le plus souvent des conséquences de l'athérosclérose et plus particulièrement, de l'athéromatose et correspondent essentiellement à l'infarctus du myocarde, l'angor, l'athéromatose des membres inférieurs (AOMI), l'accident vasculaire ischémique transitoire (AIT) ou l'accident vasculaire ischémique constitué (AVC) [5].

La mortalité de ces pathologies athéromateuses varie en fonction du sexe et de l'âge avec une augmentation progressive à partir de 30 ans puis, rapide à partir de 60 ans. Chaque année en France, 100 000 cas d'IDM et 130 000 cas d'AVC surviennent. Cette incidence est 3 à 5 fois supérieure chez les hommes que chez les femmes, bien que l'augmentation du tabagisme chez ces dernières augmente la survenue d'IDM dans cette population [3].

1.2 L'athérosclérose

1.2.1 Définition et physiopathologie

La première définition de l'athérosclérose a été donnée par l'OMS en 1958 et correspond à « une association variable de remaniements de l'intima des artères (en tant que distinctes des artérioles) consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts de calcium, le tout accompagné de modifications de la média » [6].

L'athérosclérose est une maladie progressive, liée à l'accumulation dans l'intima de LDL cholestérol qui sera par la suite oxydé par des radicaux libres. Par l'intermédiaire de molécules d'adhérence, ce dépôt va conduire au recrutement dans la paroi artérielle de monocytes, qui deviendront alors des macrophages. Ces cellules auront alors pour rôle de capter ce cholestérol et deviendront des cellules spumeuses. L'endothélium, devenant dysfonctionnel, connaît alors une diminution de la vasodilatation et des capacités antithrombotiques. L'agression de la paroi artérielle et ses conséquences cellulaires induisent un phénomène d'inflammation qui sera entretenu par la production de cytokines. Les cellules musculaires lisses migrent ensuite de la média vers la lumière artérielle et prolifèrent. Du collagène vient se mêler à ces cellules pour former une chape fibreuse sous laquelle sont retrouvés, dans l'intima, un noyau lipidique et des débris cellulaires. Suite à cette formation, la plaque d'athérosclérose peut être stable ou instable.

Une plaque stable a pour conséquence une réduction du calibre de l'artère, pouvant conduire à des signes cliniques en fonction de sa localisation et de l'importance de cette sténose.

Une plaque peut également être instable. Certains éléments accentuent alors cette instabilité en augmentant le risque de thrombose comme une chape fibreuse amincie, un noyau lipidique volumineux et une inflammation importante. Le risque est alors une rupture de cette plaque mettant en contact ce noyau riche en lipides et en débris cellulaires avec le sang et donc, en contact avec des facteurs de coagulation. Ceci conduisant au recrutement des plaquettes formant un thrombus. Ce dernier peut alors amener à une occlusion de l'artère, ou se détacher et de ce fait, empêcher la circulation

sanguine à une autre localisation au niveau artériel. Les signes cliniques associés seront également en lien avec la localisation de l'artère touchée [7,8].

Lorsque l'athérosclérose touche les artères coronaires, elle peut être responsable d'un angor en cas de sténose, voire d'un infarctus du myocarde en cas d'occlusion. Lorsque ce sont les artères carotides qui sont touchées, la traduction clinique peut être un AIT, voire un AVC. De la même manière, l'AOMI est une conséquence de l'athérosclérose au niveau des artères des membres inférieurs, limitant les déplacements du patient [8].

1.2.2 Contrôle du taux de cholestérol

1.2.2.1 Intérêt

Le rôle majeur du cholestérol dans l'athérosclérose, et donc dans les maladies cardiovasculaires, est admis depuis de nombreuses années en se basant sur des essais contrôlés randomisés, des études épidémiologiques de cohortes et ont été confirmés par de nouvelles études récemment [9]. Des éléments supplémentaires permettent de renforcer les résultats d'études. Par exemple, les individus atteints d'hypercholestérolémie familiale présentent un taux élevé de LDL-c, dû à des mutations géniques, entraînant un défaut de clairance de ce cholestérol. Ces patients présentent un risque 13 fois plus élevé d'avoir un accident cardiovasculaire lorsqu'ils sont jeunes avec une forme hétérozygote [9]. Au contraire, les patients atteints d'une mutation au niveau du gène PCSK9 ont un taux de cholestérol bas dès la naissance et ne sont quasiment jamais victimes d'infarctus du myocarde [8].

De plus, d'un point de vue physiopathologique, l'accumulation de LDL-c dans l'intima des artères est le point de départ de la formation de la plaque d'athérosclérose. Plus la concentration de LDL-c est importante et plus la plaque se formera rapidement [8]. Le contrôle de la cholestérolémie est donc majeur dans la prévention des MCV, le cholestérol devenant une cible thérapeutique.

Le lien entre le taux de LDL-c et la survenue d'évènements cardiovasculaires chez les patients âgés fait l'objet de controverses. En effet, certaines études affirment une perte de la valeur prédictive du LDL-c sur la survenue d'évènements cardiovasculaires, pourtant retrouvée chez les sujets d'âge moyen [10]. C'est par exemple le cas de l'étude JUPITER, qui évoque cependant de possibles facteurs de confusions liées aux

comorbidités des personnes âgées [11]. Au contraire, une étude de 2019 a montré qu'au sein d'une population de patients âgés de 20 à 100 ans sans antécédents cardiovasculaires, ce sont les patients de 70 à 100 ans avec un taux élevé de LDL-c qui présentaient le risque absolu d'IDM et de maladie cardiovasculaire (ayant pour origine l'athérosclérose) le plus élevé [12].

Des publications récentes ont évalué le bénéfice cardiovasculaire d'une réduction de LDL-c. Dans une étude publiée en 2019 par le CTT, l'utilisation de statines induit une réduction de 21% d'évènements vasculaires majeurs à chaque réduction de LDL-c de 1 mmol/L. Ce pourcentage a été établi sur l'ensemble de la population étudiée. Lors d'une stratification par âge de la population, une diminution significative de ces évènements reste valable chez tous les groupes, y compris chez les 75 ans et plus [13]. Ce lien entre le taux de LDL-c et les évènements cardiovasculaires a de nouveau été confirmé lors de la publication en 2020 d'une méta-analyse. Les auteurs ont mis en évidence une réduction de 26% d'évènements vasculaires majeurs par mmol/L de LDL-c réduit chez les patients de 75 ans et plus, sans différence significative avec les patients de moins de 75 ans. Cette réduction, ayant été montrée avec trois classes médicamenteuses hypolipémiantes distinctes, confirme l'intérêt de la réduction du LDL-c chez les patients de 75 ans et plus [14].

1.2.2.2 Les mesures hygiéno-diététiques

Bien que le cholestérol, et plus particulièrement le LDL-c, soit le point de départ de la formation de la plaque d'athérosclérose, d'autres facteurs contribuent au risque cardiovasculaire. C'est le cas de facteurs comportementaux tels que l'alimentation, la sédentarité, le tabagisme ; de facteurs métaboliques tels que l'hypertension, le DT2, l'obésité ou encore, des facteurs personnels comme des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires [4].

La première recommandation pour une bonne gestion du taux de cholestérol est l'adoption d'un mode de vie sain avec une activité physique régulière et une alimentation adaptée. L'arrêt du tabac pour les patients fumeurs est primordial et constitue l'une des mesures préventives les plus efficaces.

Une activité physique d'intensité modérée pendant 150 à 300 min ou plus intensive pendant 75 à 150 minutes, est recommandée à tous les âges afin de diminuer la mortalité cardiovasculaire ou toutes causes. En cas d'incapacité, il est recommandé à

ces personnes de maintenir leur activité autant que possible et de limiter la sédentarité [15]. Le bénéfice de cette activité physique sur la réduction de cardiopathie ischémique est maintenue chez les personnes âgées, et ce pour des activités modestes telles que la marche [10].

Pour le régime alimentaire, dans les dernières recommandations de l'ESC publiées en 2021, pour l'ensemble de la population il est recommandé de réduire l'apport en sel pour contrôler la tension artérielle, favoriser une alimentation riche en fibres, en fruits, légumes, graines ; de consommer du poisson gras une fois par semaine et de limiter la consommation de viandes et celle de sucre. La consommation d'alcool doit être de maximum 100 g par semaine. L'adoption d'une alimentation de type méditerranéenne est recommandée dans l'ensemble de la population, y compris chez les patients de plus de 70 ans puisqu'elle est associée à une réduction significative de la mortalité. Elle correspond à la consommation de céréales, de fruits et légumes, de légumineuses, de fruits secs, de poissons et viandes maigres ainsi qu'à l'utilisation d'huile d'olive comme matière grasse [16]. Pour les personnes âgées, un régime rigoureux est cependant déconseillé en raison d'un risque de malnutrition [15].

1.2.2.3 Les médicaments hypocholestérolémiants

Différents types de dyslipidémies existent. Sont principalement retrouvées les hypercholestérolémies avec un taux élevé de LDL-c, augmentant le risque cardiovasculaire [17]. En France en 2015, 20% des adultes ont un LDL-c supérieur à 1,6 g/L, qui constitue la limite supérieure du taux de LDL-c considéré comme normal dans la population générale [18].

Sont également retrouvées de façon moins fréquentes les hypertriglycéridémies, exposant à un risque de pancréatite aiguë. Elles semblent associées à la survenue de maladies cardiovasculaires, sans que cela ait été établi.

Les dyslipidémies mixtes (augmentation du LDL-c et des triglycérides), sont le troisième type d'hypercholestérolémie existante. Un taux de HDL-c diminué est connu comme étant un facteur de risque cardiovasculaire, sans qu'une augmentation de ce cholestérol n'ait démontré de bénéfice clinique [17].

En France, en 2015 chez les 18-74 ans, 10,9% des hommes et 6,7% des femmes prennent un traitement hypolipémiant [18].

Dans un objectif de réduction du LDL-c et donc du risque cardiovasculaire, des médicaments hypocholestérolémiants sont indiqués en cas d'insuffisance des mesures hygiéno-diététiques, ou pour des patients à haut risque cardiovasculaire. Plusieurs classes médicamenteuses existent en France.

1.2.2.3.1 Statines

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, qui correspond à une enzyme intervenant dans les étapes finales de la synthèse du cholestérol.

La réduction du LDL-c dépend de la statine utilisée ainsi que de son dosage, avec une diminution pouvant être inférieure à 30% pour les statines de faible intensité, à une baisse de plus de 50% pour les statines d'intensité élevée. Il s'agit de la classe médicamenteuse diminuant le plus le taux de LDL-c et celle possédant le plus de preuves d'un bénéfice cardiovasculaire (en prévention primaire ou secondaire), expliquant que leur utilisation soit privilégiée. L'impact des statines sur le taux de triglycérides est d'autant plus important que leur valeur initiale est élevée : pour un taux de triglycérides élevé (>2,5g/L), leur pourcentage de diminution peut être similaire à celui du LDL-c. L'augmentation du taux de HDL-c varie de 2 à 14%.

Ces diminutions justifient leur indication à la fois dans les hypercholestérolémies primaires pures en lien avec une augmentation isolée du LDL-c, ainsi que dans les dyslipidémies mixtes [17,19].

Les statines réduisent à la fois la mortalité et la morbidité de cause cardiovasculaire ainsi que les évènements coronariens. En l'absence de contre-indication, elles constituent la classe médicamenteuse de première intention dans le contrôle des dyslipidémies et donc dans la prévention du risque cardiovasculaire [15].

1.2.2.3.2 Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

Le seul médicament disponible en France ayant ce mécanisme d'action est l'ezetimibe. Il est commercialisé en monothérapie (Ezetrol®) ou en association avec des statines (Simvastatine : Inegy® ; Rosuvastatine : Liporosa®, Twicor® et Suvreza® ; Atorvastatine : Liptruzet® et Reselip®). Il agit par inhibition du transporteur NPC1L1, impliqué dans l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Cette diminution d'absorption sera compensée par une augmentation de

la synthèse de cholestérol au niveau hépatique ainsi qu'une augmentation de la synthèse des récepteurs hépatiques aux LDL et aux VLDL [17,19].

L'ezetimibe est indiqué dans les hypercholestérolémies primaires en association avec une statine ou en monothérapie si la statine est contre-indiquée ou mal tolérée. Il est également indiqué en association avec une statine en prévention des événements cardiovasculaires chez des patients présentant une maladie coronarienne avec un antécédent de syndrome coronarien aigu et dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Pour terminer, l'ezetimibe est indiqué comme traitement adjuvant au régime, chez les patients ayant une sitostérolémie familiale homozygote [20].

L'ezetimibe est un médicament de seconde intention en cas d'hypercholestérolémie, souvent retrouvé associé à une statine avec laquelle l'effet sera synergique et ce, pour atteindre l'objectif de LDL-c non atteint avec la statine seule. Il peut également être retrouvé seul, auquel cas son efficacité sera moindre avec une baisse du LDL-c de 20%, de 8% pour les triglycérides et une augmentation mineure de 3% pour le HDL-c [17,19].

Le bénéfice cardiovasculaire de l'ezetimibe a été démontré au sein de l'étude IMPROVE-IT, montrant un taux de LDL-c et une survenue d'évènements cardiovasculaires significativement réduits dans le groupe simvastatine 40 mg + ezetimibe 10 mg par rapport au groupe simvastatine 40 mg + placebo [17].

1.2.2.3.3 Résine échangeuse d'ions

La colestyramine (Questran®) est une résine basique qui va chélater les acides biliaires se trouvant dans le tube digestif. Ils se retrouveront alors sous forme d'un complexe insoluble, ne pourront pas effectuer leur cycle entéro-hépatique et seront éliminés dans les selles. Par un mécanisme compensatoire, il y aura une augmentation de la synthèse hépatique de cholestérol permettant d'accroître la synthèse des acides biliaires. En résultera une augmentation des VLDL (lipoprotéines riches en triglycérides) pouvant être responsable d'une hypertriglycéridémie, ainsi qu'une augmentation de l'expression des récepteurs au LDL-c hépatique amenant à la réduction du LDL-c.

La colestyramine est indiquée dans l'hypercholestérolémie essentielle si le régime alimentaire adapté est insuffisant ; en cas de prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes.

Dans un essai, la colestyramine versus placebo permettait une réduction du LDL-c de 12%, ainsi qu'une diminution de la morbidité et mortalité coronarienne [17,19].

1.2.2.3.4 Fibrates

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs PPAR α qui agissent sur la transcription de facteurs de régulation impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines. Ceci entraîne une diminution de la synthèse hépatique des VLDL en augmentant leur catabolisme [17,21]. En résulte une diminution des triglycérides de 40 à 50%, en faisant un médicament de choix en cas d'hypertriglycéridémie sévère. Les fibrates réduisent également le taux de LDL-c de 10 à 30% et augmentent celui de HDL-c de 10 à 15%. Cette classe médicamenteuse est également indiquée en cas d'hyperlipidémie mixte si une statine est contre-indiquée, ou en association avec une statine si le taux de triglycérides et de HDL-c ne sont pas suffisamment contrôlés par la statine seule [17]. Les preuves d'un bénéfice des fibrates dans la survenue d'évènements cardiovasculaires sont limitées. La plupart des études, dont une méta-analyse de 2010, s'accordent à conclure que ce sont les patients avec un taux élevé de triglycérides et faible de HDL-c qui bénéficient le plus d'un effet cardiovasculaire protecteur des fibrates [17].

1.2.2.3.5 Inhibiteurs de PCSK-9

Cette nouvelle classe pharmacologique est constituée de deux médicaments s'administrant par voie sous-cutanée : l'evolocumab (Repatha®) et l'alirocumab (Praluent®). Ce sont des anticorps monoclonaux qui vont empêcher la dégradation des récepteurs hépatiques au LDL-c, en venant se lier à une protéine PCSK9 impliquée dans leur catabolisme. L'augmentation des récepteurs au LDL-c permettra d'augmenter la captation hépatique de ce cholestérol et donc de diminuer leur concentration sanguine. Ils sont indiqués dans l'hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ainsi que dans la maladie athéroscléreuse établie, en complément d'un régime alimentaire, soit en monothérapie, soit en association avec des statines et/ou d'autres médicaments hypolipémiants afin d'atteindre le taux de LDL-c cible. La baisse de LDL-c soit en monothérapie, soit en association avec un autre hypolipémiant est estimée à 60%. Dans le cas d'une association avec une statine de forte intensité ou à une dose maximale tolérée, la diminution pourrait aller de 46 à 73%

par rapport au placebo [15]. Les triglycérides sont également réduits de 26%, et le HDL-c augmenté de 9% [21].

Des essais cliniques récents ont mis en évidence une réduction significative d'évènements cardiovasculaires sous evolocumab et alirocumab versus placebo [17]. Il s'agit de médicaments de troisième intention en France [22].

1.3 Le risque cardiovasculaire

1.3.1 Définition

Le risque cardiovasculaire correspond à la probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire sur une période donnée et peut-être classé en trois catégories : faible, modéré et élevé. Cette probabilité est d'autant plus élevée que le risque est fort [5]. Un patient ayant déjà eu une maladie cardiovasculaire est d'emblée considéré comme à haut risque.

1.3.2 Estimation

L'estimation du risque cardiovasculaire chez un patient n'ayant jamais eu de complication athéro-thrombotique est le préalable pour pouvoir évaluer la balance bénéfices/risques d'un traitement médicamenteux quel qu'il soit, et pouvoir de ce fait, entamer une réflexion quant à son introduction et à son intensité. Cette estimation consiste à déduire la probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire sur une durée donnée (en général 10 ans) chez un patient, à partir de ses facteurs de risque cardiovasculaire [23].

1.3.2.1 Estimation par sommation des facteurs de risque

Pour estimer le risque cardiovasculaire, il est par exemple possible d'effectuer la somme de facteurs de risque identifiés comme augmentant le risque cardiovasculaire.

1.3.2.1.1 Facteurs de risque

Les facteurs de risque modifiables sont distingués des facteurs de risque non modifiables.

Les facteurs de risque modifiables correspondent à l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, les dyslipidémies, l'obésité et la sédentarité.

Les facteurs de risque non modifiables sont tout d'abord l'âge et le sexe : jusqu'à 65 ans les hommes sont trois à quatre fois plus touchés que les femmes par la mortalité cardiovasculaire puis cette tendance s'inverse à partir de 65 ans. L'hérédité est également un facteur de risque majeur avec l'existence d'évènements cardiovasculaires précoces chez un parent ou dans la fratrie (avant 55 ans chez les hommes et avant 65 ans chez les femmes) [24].

1.3.2.1.2 Somme des facteurs de risque

Un point est comptabilisé lorsqu'un facteur de risque est présent à savoir :

- Âge de 50 ans ou plus pour les hommes et 60 ans ou plus pour les femmes
- Des antécédents familiaux cardiovasculaires ischémiques avant 55 ans chez le père ou un parent de 1^{er} degré de sexe masculin et avant 65 ans chez la mère ou un parent de 1^{er} degré de sexe féminin
- Un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans
- Hypertension artérielle
- HDL-c < 0,40g/L
- Diabète de type 2

Il faut soustraire 1 si le taux de HDL-c \geq 0,60g/L car il s'agit d'un facteur protecteur [25].

La somme des points comptabilisés oriente vers le risque cardiovasculaire.

Le risque cardiovasculaire est :

- Faible lorsqu'un seul facteur de risque est comptabilisé ;
- Modéré lorsque deux facteurs de risque sont associés ;
- Élevé à partir de 3 facteurs de risque ou d'une insuffisance rénale ou d'une maladie cardiovasculaire avérée ou d'un diabète de type 2 avec maladie rénale ou d'un diabète de type 2 associé à au moins deux facteurs de risque.

Dans cette évaluation du risque cardiovasculaire, un risque élevé correspond à une probabilité de survenue d'un évènement cardiovasculaire supérieur à 20% sur 10 ans. Cette méthode d'estimation est utilisable pour la population générale. Les recommandations des sociétés savantes se basent rarement sur celle-ci [5].

1.3.2.2 Estimation par modélisation statistique

L'autre méthode d'estimation est une technique de modélisation statistique [5]. Chaque recommandation nationale ou des sociétés savantes va promouvoir l'utilisation d'un score pour estimer le risque cardiovasculaire en prévention primaire. Ce score est issu d'une équation de risque, obtenue à partir de données épidémiologiques prospectives [26]. Il diffère selon les pays et est valide jusqu'à un âge variable en fonction de l'outil utilisé.

1.3.2.2.1 Recommandations européennes

De 2003 à 2021 c'était le calcul de l'index SCORE qui estimait en Europe le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans. Celui-ci restait valide jusqu'à 65 ans [27]. Il a été élaboré à partir de 12 études de cohortes européennes recrutées avant 1986 pour aider à la gestion du risque cardiovasculaire en Europe en pratique clinique. Les tables SCORE ne s'utilisent qu'en prévention primaire.

Depuis Juin 2021 deux nouveaux algorithmes ont été développés, cette fois-ci basés sur 45 cohortes, dans 13 pays différents [28]. Ils correspondent à une version actualisée de SCORE, reposant sur des données plus récentes et plus représentatives de la population européenne actuelle.

Le SCORE 2 est désormais recommandé pour l'estimation à 10 ans de la survenue d'évènements cardiovasculaires mortels ou non, chez les patients de 40 à 69 ans en prévention primaire et en l'absence de diabète, de maladie rénale chronique, d'hypertension artérielle secondaire, de dyslipidémies d'origine génétiques [28].

Le SCORE2-OP est recommandé dans les mêmes conditions mais uniquement avec des patients de 70 ans et plus. Il estime à 5 et 10 ans le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire fatal et non fatal ajusté sur certains critères [29]. Ce nouveau score, adapté pour les personnes âgées, a été développé pour éviter une surestimation du niveau de risque cardiovasculaire avec l'âge. L'intensité de la relation entre le risque cardiovasculaire et les lipides, ou encore, la tension artérielle a été réajustée pour éviter de conclure faussement à un effet bénéfique du traitement [15]. En effet la relation entre les maladies cardiovasculaires et ces critères s'atténue avec l'âge, alors que la relation avec la mortalité toutes causes augmente [26].

L'estimation du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires non mortels apportée par SCORE 2 et SCORE2-OP, joue un rôle de prévention majeur. En effet

ce sont ces évènements-là qui génèrent des pathologies chroniques à la fois handicapantes et à l'origine de perte d'autonomie chez les personnes âgées, résultant en un coût majeur pour l'assurance maladie.

Dans la pratique, pour la détermination de ce score, en fonction de leur taux de mortalité cardiovasculaire et de la répartition des facteurs de risque, les régions de l'Europe ont été associées à un niveau de risque cardiovasculaire : faible, modéré, élevé ou très élevé (annexe 1) [29]. Une table de l'index SCORE a été élaborée par niveau de risque possible des pays. La France est par exemple considérée à bas risque. En plus du pays d'origine, il est nécessaire de récupérer différentes informations du patient à savoir : son genre, son âge, leur statut vis-à-vis du tabac, la tension artérielle et le taux de cholestérol non HDL (différence entre le cholestérol total et le HDL-c). Ces informations sont à reporter sur la table pour déterminer visuellement le pourcentage de risque cardiovasculaire (annexe 2) [29].

Pour les 70 ans et plus, un risque cardiovasculaire bas à modéré est considéré pour un pourcentage <7,5%, ne recommandant généralement pas de traitement. Un risque cardiovasculaire élevé pour un résultat entre 7,5 à <15%, pouvant impliquer la mise en place d'un traitement. Pour un résultat de 15% ou plus, le risque cardiovasculaire est très élevé et un traitement est souvent recommandé.

Dans la pratique, la décision de la mise en place d'un traitement ne découle pas automatiquement d'un niveau de risque élevé ou très élevé. Chez la personne âgée, elle doit prendre un compte différents critères dont les comorbidités, l'espérance de vie, le bénéfice potentiel pouvant être apporté par le traitement ainsi que les risques. L'échange avec le patient et ses préférences jouent un rôle primordial. Dans cette population, l'arrêt du tabac, les recommandations en termes de mode de vie et le contrôle de la tension artérielle (PAS<160 mmHg) doivent s'appliquer à tous les individus [15].

1.3.2.2.2 Recommandations françaises

En France, les tables SCORE sont l'algorithme de référence pour estimer le risque cardiovasculaire. En cas d'impossibilité de les utiliser, la méthode de sommation des facteurs de risque peut être utilisée [30]. Bien que présents dans les dernières recommandations de l'ESC et donc utilisables en France, aucune recommandation française n'évoque, pour le moment, l'utilisation du SCORE 2 et SCORE2-OP.

1.3.2.2.3 Recommandations américaines

Les recommandations américaines de l'ACC/AHA publiées en 2013 utilisent une nouvelle équation pour estimer le risque cardiovasculaire à 10 ans et notamment le risque de survenue d'un premier AVC et de maladies coronariennes mortels ou non. Ces équations dites « Pooled Cohort Risk Assessment Equations » (PCE) ont été élaborées par le groupe de travail « Risk Assessment Work Group ». Les populations cibles sont les hommes et femmes afro-américains non hispaniques et les caucasiens non hispaniques de 40 à 79 ans avec ou sans diabète et un taux de LDL-c compris entre 70 et 189 mg/dL qui ne reçoivent pas de statines. Les facteurs pris en compte dans ces équations sont le genre, l'âge, l'origine ethnique, la tension artérielle systolique, la présence d'un diabète, le tabagisme et le taux de cholestérol.

Le risque est, comme la plupart des autres scores exprimés en pourcentage : <5% correspond au risque faible, entre 5 et <7,5% le risque est considéré comme « limite », entre $\geq 7,5\%$ et <20% le risque est intermédiaire et à partir de 20% le patient est considéré comme à risque élevé [31].

L'âge est un facteur de risque pris en compte qui ne reflète pas le risque individuel et peut le surestimer au-delà de 79 ans. De la même manière ces équations peuvent surestimer le résultat chez les américains avec des origines d'Asie de l'Ouest et le sous-estimer chez ceux originaires d'Asie du Sud [32].

C'est pourquoi, la discussion du risque cardiovasculaire entre le médecin et le patient est placée au cœur de la décision, de manière complémentaire aux équations PCE. Au cours de cet échange médecin/patient, l'intérêt est d'y aborder les facteurs augmentant le risque cardiovasculaire, au-delà des estimations des PCE, de façon à faciliter la prise de décision quant à une instauration de statines ou quant à leur intensité. Ces facteurs devant être évoqués sont : les antécédents familiaux de décès de cause cardiovasculaire, une hypercholestérolémie primaire, un syndrome métabolique, une maladie rénale chronique, une inflammation chronique (psoriasis, rhumatisme articulaire, etc), une ménopause précoce (avant 40 ans) ou un antécédent de pré-éclampsie au cours d'une grossesse, des origines ethniques avec un risque augmenté (comme avoir des ancêtres d'Asie du Sud), la présence d'anomalies de biomarqueurs comme un taux de CRP élevé ($\geq 2,0\text{mg/L}$), un taux élevé de Lp(a) ou d'apoB [32].

Dans ces recommandations, il est également question d'utiliser comme élément

prédictif du risque cardiovasculaire le calcium de l'artère coronaire, dans le cas où le niveau de risque est incertain, pour aider à sa détermination et de ce fait, orienter la décision d'introduction d'une statine. Le calcium dans l'artère coronaire est uniquement présent dans une artère touchée par l'athérosclérose et sa présence peut être détectée par des moyens non invasifs [33]. Celui-ci est surtout envisagé pour les patients de plus de 40 ans. Le CAC est un score qui est indépendant de l'âge, de l'origine ethnique et du genre. Un score de 0 permet de classer un patient à un niveau de faible risque cardiovasculaire et évite ainsi la prescription de statines, avec un risque cardiovasculaire qui doit être réévalué 5 à 10 ans plus tard.

Pour un score compris entre 1 et 99, l'initiation d'une statine peut être raisonnable pour les patients de 55 ans et plus. Pour un score supérieur ou égal à 100 ou supérieur ou égal au 75^{ème} percentile, l'initiation d'une statine peut être, là aussi, envisagée [32].

Ce CAC score fait l'objet de difficultés d'interprétation. En effet, la présence de calcium dans les artères peut soit être considérée comme un marqueur de risque d'athérosclérose uniquement, soit elle peut être considérée comme un marqueur de stabilisation de la plaque d'athérome lorsque le patient présente beaucoup de facteurs de risque. Ainsi, son utilisation n'est pas systématique [33].

1.3.2.2.4 Recommandations britanniques

L'évaluation du risque cardiovasculaire se fait avec comme outil de détermination le score QRISK2 qui inclut les patients jusqu'à l'âge de 84 ans [34]. Cet outil prend en compte différents éléments : l'âge, le niveau de tabagisme, l'origine ethnique, la tension artérielle, le taux de cholestérol total et HDL-c, les antécédents familiaux au premier degré de maladie cardiovasculaire, l'IMC, l'indice de Townsend qui donne une indication sur la classe sociale, la polyarthrite rhumatoïde, la fibrillation auriculaire, le DT2, une maladie rénale chronique [35].

Il existe trois seuils permettant de définir le niveau de risque : bas risque (<10%), risque intermédiaire (entre 10 et 19,9%) et risque élevé ($\geq 20\%$) [36].

Une nouvelle mise à jour de l'algorithme QRISK, dit QRISK3, intègre de nouvelles variables lors de l'estimation du niveau de risque cardiovasculaire et rend l'outil encore plus adapté à la population britannique. Parmi les nouveaux facteurs de risque pris en compte : les migraines, la prise de corticostéroïdes, le lupus érythémateux systémique, les antipsychotiques atypiques, les dysfonctions érectiles, les maladies psychiatriques sévères et le VIH. Cette mise à jour étant plus récente que les dernières

recommandations de NICE, c'est le QRISK2 qui y est encore mentionné. La prochaine publication de recommandations de NICE concernant le risque cardiovasculaire est prévue pour 2023 et devrait donc actualiser le meilleur outil d'estimation du risque cardiovasculaire [37].

1.3.2.2.5 Recommandations canadiennes

Deux algorithmes peuvent être utilisés chez les hommes et les femmes de 40 à 75 ans : le Framingham Risk Score (FRS) et le Cardiovascular Life Expectancy Model (CLEM) [38].

Le FRS a été l'un des premiers algorithmes élaborés pour estimer uniquement le risque coronarien sur une période de dix ans. Cet outil a été largement utilisé au cours des trente dernières années mais connaît des limites parmi lesquelles on retrouve la surestimation ou sous-estimation liée à l'âge ; l'absence de prise en compte des antécédents familiaux de décès prématurés de maladie coronarienne ; l'impossibilité d'étendre son utilisation à une population multi-ethniques. En effet, il peut être utilisé chez des personnes blanches ou noires mais il a été montré que le risque cardiaque pouvait être surestimé notamment chez des hommes hispaniques, japonais et chez les femmes américaines [39]. Cet algorithme est calculé à partir de l'âge, du HDL-c, de la tension artérielle, du tabagisme et l'existence d'un diabète [40]. De la même manière que le QRISK 2, un niveau de risque <10% est faible, entre 10 et 20% intermédiaire et pour un risque $\geq 20\%$ il est élevé.

L'autre algorithme recommandé au Canada est le CLEM qui permet d'estimer « l'âge cardiovasculaire » et est calculé en prenant en compte l'âge et l'espérance de vie du patient en comparaison à l'espérance de vie moyenne d'un canadien de même âge et même sexe. Cet algorithme a montré en pratique clinique une meilleure acceptabilité par le patient d'une pharmacothérapie et donc une meilleure prise en charge des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle [38].

1.3.2.3 Synthèse des recommandations de l'estimation du risque cardiovasculaire

Recommandations	Françaises	Européennes	Américaines	Britanniques	Canadiennes
Outil(s) utilisé(s)	SCORE S'il est insuffisant : Somme des facteurs de risque	SCORE 2 et SCORE2-OP	PCE Si niveau de risque incertain : Utilisation du CAC score	QRISK 2	Essentielle-ment FRS Éventuelle-ment CLEM
Âge limite	Jusqu'à 65 ans	SCORE 2 : 40 à 69 ans SCORE2-OP : À partir de 70 ans	Jusqu'à 79 ans pour le PCE	Jusqu'à 84 ans	Jusqu'à 75 ans

Tableau 1 : Estimation du risque cardiovasculaire en fonction des pays

1.4 Prévention cardiovasculaire

La prévention cardiovasculaire est l'ensemble des actions coordonnées, au niveau individuel et/ou au niveau collectif, consistant à réduire ou supprimer l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire. L'objectif étant de diminuer le risque de survenue ou de récurrence d'évènements cardiovasculaires ou de minimiser l'impact d'une maladie cardiovasculaire [26,41]. Les principaux facteurs de risque à contrôler sont la pression artérielle, la cholestérolémie, la glycémie, l'arrêt du tabac, la lutte contre la sédentarité avec la promotion d'une activité physique d'au moins 30 minutes 5 jours par semaine. Une alimentation saine doit être favorisée avec la consommation de poissons deux fois par semaine et d'au moins 5 fruits et légumes par jour ; la limitation du sel, des graisses saturées et des produits sucrés [26].

On parle de prévention primaire lorsqu'elle a lieu chez des patients avant la survenue d'une complication athéro-thrombotique, et donc sans antécédents cardiovasculaires [41]. L'évaluation du niveau de risque cardiovasculaire chez ces patients permet d'adapter les conseils hygiéno-diététiques et le traitement médicamenteux s'il est nécessaire [26].

La prévention secondaire cible au contraire des patients ayant une maladie coronarienne avérée (syndrome coronarien aigu, antécédent d'infarctus du myocarde, angor stable ou instable, revascularisation coronarienne), une artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs, une revascularisation artérielle, des antécédents d'AVC ou d'AIT. Ils sont d'emblée considérés comme à haut risque cardiovasculaire. L'objectif est de ralentir la progression de la maladie athéroscléreuse et d'éviter ou de réduire le risque de récurrence [25,42]. Dans ce cas-là, la prévention cardiovasculaire doit être systématique. Elle doit prendre en charge de façon optimale la totalité des facteurs de risque. Des traitements médicamenteux et un suivi médical sont nécessaires [26].

2. Recommandations et bon usage des statines

2.1 Les statines

En France, cinq statines ont actuellement une AMM : l'atorvastatine (Tahor®), la rosuvastatine (Crestor®), la simvastatine (Zocor®), la pravastatine (Vasten®, anciennement commercialisée Elisor®) et la fluvastatine (Lescol®). Elles sont toutes génériquées.

Elles existent également en tant que spécialités pharmaceutiques en association fixe avec l'ézétimibe : Liptruzet®, Reselip® pour l'atorvastatine ; Liporosa®, Suvreza®, Twicor® pour la rosuvastatine et Inegy® pour la simvastatine. Seule l'atorvastatine existe en association avec un antihypertenseur dans la spécialité Caduet® (Atorvastatine + Amlodipine).

D'après les recommandations nationales et internationales, les statines sont le traitement de première intention lorsqu'un traitement médicamenteux doit être instauré, sauf en cas d'une contre-indication ou d'une anomalie lipidique particulière telle que l'hypertriglycémie [1]. Par conséquent, parmi tous les hypolipémiants, ce sont les statines qui sont les plus prescrites. En 2008 en France, c'est l'atorvastatine qui représente la plus grande part de marché, vient ensuite la rosuvastatine, puis la pravastatine, la simvastatine et la fluvastatine [1].

2.1.1 Indications

Toutes les statines sur le marché en France sont bien indiquées dans les hypercholestérolémies primaires et les dyslipidémies mixtes ainsi qu'en prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant, elles ne sont pas toutes indiquées dans le même type de prévention cardiovasculaire. Le tableau 2 expose l'indication en prévention cardiovasculaire des différentes statines, tel qu'elle apparaît sur leur AMM [43–47].

	Indication en prévention cardiovasculaire
Atorvastatine	« Prévention des évènements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier évènement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque. »
Rosuvastatine	« Prévention des évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier évènement cardiovasculaire, en complément de la correction des autres facteurs de risque. »
Simvastatine	« Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs. »
Fluvastatine	« Prévention secondaire des évènements cardiaques majeurs chez les adultes présentant une pathologie coronaire après une intervention coronarienne percutanée. »
Pravastatine	« Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier évènement cardiovasculaire, en complément d'un régime. » « Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque. »

Tableau 2 : Indication cardiovasculaire des statines

L'atorvastatine et la rosuvastatine sont donc indiquées uniquement en prévention primaire ; la simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine dans les deux types de prévention. La commission de transparence de la HAS a donné un avis favorable au remboursement de ces spécialités, dans ces indications [48–52].

Aucune des associations d'une statine avec l'ezetimibe n'est indiquée dans la prévention d'évènements cardiovasculaires. Ils sont tous indiqués en cas d'hypercholestérolémie primaire. Liptruzet®, Reselip® et Inegy® sont également indiqués en cas de dyslipidémie mixte ; Suvreza®, Inegy® et Liptruzet® dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Quant au Caduet®, cette spécialité est indiquée « dans la prévention des évènements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque cardiovasculaire associés, avec un cholestérol normal à modérément élevé sans maladie coronaire avérée » [53].

Toutes ces spécialités ont obtenu un avis favorable de la commission de transparence de la HAS pour un remboursement dans les indications de leur AMM.

2.1.2 Mécanisme d'action

Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMG-CoA réductase, enzyme essentielle à la synthèse de cholestérol qui catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate. La synthèse hépatique de cholestérol se retrouve diminuée et induit par mécanisme compensatoire, une augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL à la surface des hépatocytes. Les LDL et VLDL se retrouvent captées et la concentration de LDL-c plasmatique diminue.

Les statines possèdent également des effets pleiotropes, non liés à la baisse du LDL-c. Parmi eux sont retrouvés des effets anti-inflammatoires, un effet de stabilisation des plaques d'athérome, une amélioration de la dysfonction endothéliale et un effet anti-thrombotique. Ceci expliquant leur prescription privilégiée à la suite d'un IDM. Ces effets s'expliqueraient par la diminution de précurseurs du cholestérol par les statines tels que le farnesylpyrophosphate et le géranylpyrophosphate qui interviennent dans différents processus cellulaires. Bien qu'observés in vitro et dans les modèles animaux, les effets pleiotropes des statines n'ont pour le moment pas été mis en évidence dans des essais cliniques [19,54].

2.1.3 Propriétés pharmacocinétiques

Les statines diffèrent les unes des autres par leur lipophilie, leur absorption, leur biodisponibilité, leur liaison aux protéines plasmatiques, leur métabolisme et leur

élimination, expliquant que certaines sont plus à risque d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables. La prise a lieu le soir pendant ou en dehors des repas. L'atorvastatine et la rosuvastatine ont les demies-vies les plus longues (respectivement 14h et 19h) expliquant une prise possible le matin. De la même manière, la prise de fluvastatine 80 mg en libération prolongée peut avoir lieu à tout moment de la journée.

Elles sont toutes administrées par voie orale et subissent un effet de premier passage hépatique amenant à une faible biodisponibilité (de 5 à 24%).

L'atorvastatine et la simvastatine sont métabolisées par le CYP3A4, expliquant qu'elles soient impliquées dans des interactions médicamenteuses. Ce risque est moindre pour la fluvastatine et la rosuvastatine métabolisées par le CYP2C9. La pravastatine, n'est pas le substrat de cytochrome P450 et est essentiellement éliminée sous forme glucuronoconjuguée. La rosuvastatine n'est quant à elle que faiblement métabolisée (environ 10%).

L'élimination des statines se fait majoritairement par voie biliaire. Certaines statines étant également éliminées par voie rénale, certaines adaptations posologiques doivent être faites ou certaines doses ne doivent pas être dépassées ; c'est le cas pour la fluvastatine, la rosuvastatine, la simvastatine et la pravastatine [21,44,46,54].

2.1.4 Effets indésirables

2.1.4.1 Effets indésirables hépatiques

Les statines peuvent être source d'une élévation asymptomatique et dose-dépendante des transaminases chez environ 0,5 à 2% des patients [21]. Sur le RCP des statines, il est recommandé de doser ces marqueurs hépatiques avant l'introduction de la statine, puis au bout de 1 à 3 mois de traitement et, pour terminer, une fois par an si les valeurs sont normales. Un arrêt du traitement doit avoir lieu en cas de dosage des transaminases avec un résultat supérieur à 3 fois leurs valeurs normales. D'après les recommandations européennes de l'ESC ce suivi n'est plus recommandé. Quant à la FDA, elle recommande un dosage uniquement avant l'introduction puis quand une situation clinique le requiert [21,55]. En effet, une augmentation des transaminases est le reflet de la libération d'enzymes contenues dans les hépatocytes sans pour autant être le marqueur de lésions hépatocellulaires ou d'une altération de la fonction hépatique. Le suivi des transaminases n'a pas permis de démontrer un effet préventif

d'une éventuelle hépatotoxicité, qui est un effet indésirable très rare (0,001% des patients). De plus, en cas de lésions hépatiques, d'autres marqueurs que les transaminases seraient également altérés comme le taux de pro-thrombine ou encore celui d'albumine [55].

2.1.4.2 Effets indésirables musculaires

Les statines sont communément associées aux myalgies qui correspondent à des douleurs musculaires sans élévation des CPK. Leur fréquence est estimée à 15 à 20% [19]. D'après les méta-analyses et les essais contrôlés randomisés en double aveugle récents, ces symptômes ne seraient pas beaucoup plus présents dans le groupe statine par rapport au groupe placebo et pourraient correspondre à un effet nocebo [17].

Lorsque les douleurs musculaires et/ou une faiblesse musculaire sont associées à une élévation des CPK > 10 fois leur valeur normale on parle de myopathies, un effet indésirable rare qui concerne environ 1 cas pour 10 000 patients traités par an. L'excès de risque par rapport au placebo est inférieur à 0,1% dans les essais contrôlés randomisés de longue durée, à la dose maximale recommandée des différentes statines [21,55].

La rhabdomyolyse est une forme rare et grave de myopathie qui conduit à une hospitalisation. Le risque de survenue de cet effet indésirable sous statines est d'environ 1 à 3 personnes pour 100 000 patients traités par an [21]. Les douleurs musculaires sont intenses, les CPK sont supérieures de 10 à 40 fois à leur valeur normale, une nécrose des fibres musculaires a lieu et risque de provoquer une atteinte rénale à type d'insuffisance rénale aiguë avec présence d'une myoglobulinurie [55].

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est dose-dépendant, augmente lors d'interactions médicamenteuses et est plus important au cours de la première année de traitement ou après une augmentation de dose. La régression des symptômes a lieu après arrêt de la statine. Elle peut être plus ou moins longue en fonction de la sévérité des atteintes musculaires [17,55].

Le dosage des CPK n'est pas recommandé de façon systématique. Il doit être réalisé chez des sujets à risque (hypothyroïdie, maladie musculaire préexistante, insuffisance rénale) ou chez des patients présentant des symptômes musculaires. Un taux de CPK supérieur à 5 fois la valeur normale doit amener à un arrêt de la statine [19,55].

2.1.4.3 Diabète de type 2

Les patients sous statine présentent un risque accru de développer un DT2, et ce, d'autant plus qu'ils présentent des facteurs de risque pour le DT2 tels que le surpoids, une intolérance au glucose. Les personnes âgées et les patients prenant de fortes doses de statines seraient également plus touchés, mettant en évidence un effet dose-dépendant. La durée du traitement de statines ne semble pas être en relation avec cet effet indésirable. Ce risque augmenté de DT2 a été mis en évidence dans certains essais contrôlés randomisés comme JUPITER, et confirmés dans des méta-analyses de ces essais [17,21]. Le hazard-ratio pour les doses modérées est d'environ 1,1 et passe à 1,2 pour les doses élevées pendant 5 ans. Le risque absolu de DT2, induit par les statines, qui découle des essais cliniques serait d'environ 0,2% par an [55]. La cause est encore méconnue bien que certaines études suggèrent un lien avec le mécanisme d'action des statines. En effet, certaines publications ont montré que les patients présentant un polymorphisme de l'HMG-CoA réductase, ou de PCSK9 ou NPC1L1, amenant à un taux de cholestérol réduit, présenteraient un risque augmenté de développer un diabète [21,55].

Le bénéfice cardiovasculaire apporté par les statines reste bien supérieur au risque légèrement augmenté de développer un diabète avec ce traitement [17,21,55].

2.1.4.4 AVC hémorragiques

Bien que plusieurs études aient montré la réduction d'AVC ischémiques lors de traitement par statines, d'autres ont montré une augmentation des AVC hémorragiques. Une méta-analyse du CTT a mis en évidence une augmentation relative de cet événement de 21% par réduction de 1 mmol/L de LDL-c. L'ensemble des publications à ce sujet-là ne sont pas unanimes et cet effet indésirable doit faire l'objet d'explorations supplémentaires, notamment sur les caractéristiques des sujets touchés. Par exemple, les sujets ayant des antécédents d'AVC en seraient davantage victimes [17,21,55].

2.1.4.5 Effets indésirables évoqués mais non confirmés

2.1.4.5.1 Troubles cognitifs

En 2012, la FDA a alerté sur les possibles effets indésirables des statines sur les performances cognitives. Les statines lipophiles, traversant plus facilement la BHE, sont les plus ciblées par cette alerte.

Depuis, plusieurs études ont été menées. Par exemple, une étude observationnelle prospective réalisée chez des patients de 70 à 90 ans pendant 6 ans n'a pas mis en évidence de déclin supérieur dans le groupe prenant la statine par rapport à ceux qui n'en ont jamais pris [56]. Une autre étude, réalisée cette fois chez des patients de 65 ans et plus, n'a pas montré de différence significative entre le groupe d'utilisateurs et de non utilisateurs, et ce quelle que soit la statine (hydrophile ou lipophile) [57]. A ces études, viennent s'ajouter de multiples méta-analyses et études épidémiologiques venant confirmer l'absence de risque de troubles cognitifs augmentés lors de la prise de statine [9].

2.1.4.5.2 Cancer

L'essai contrôlé randomisé PROSPER, a mis en évidence un risque accru du nombre total de cancers dans le groupe recevant la pravastatine 40 mg/j par rapport au groupe placebo. Dans une autre étude, une augmentation du risque de cancer du sein a été noté également dans le groupe pravastatine 40mg/j en comparaison au placebo. Cependant, ces résultats n'ont été retrouvés dans aucune autre étude. De plus, les études toxicologiques réalisées avant la mise sur le marché des statines, avaient conclu en une absence de mutagénicité. Il a finalement été conclu que les statines n'induisent pas de risque accru de cancers [55].

2.1.5 Intensité de la statine

Une diminution du taux de LDL-c s'accompagne d'une réduction du risque de maladie cardiovasculaire d'origine athéroscléreuse [42]. Le taux de réduction du LDL-c définit l'intensité de la statine qui dépend de la statine utilisée et de son dosage. Ceci explique l'intérêt de classer les statines en trois intensités (tableau 3).

Intensité	Intensité faible	Intensité modérée	Forte intensité
Baisse du LDL-c	< 30%	30 % - 49 %	≥ 50%
Statines	Simvastatine 10 mg Pravastatine 10 - 20 mg Fluvastatine 20 – 40 mg	Simvastatine 20 - 40 mg Pravastatine 40 mg Atorvastatine 10 – 20 mg Rosuvastatine 5 – 10 mg Fluvastatine 80 mg	Atorvastatine 40 – 80 mg Rosuvastatine 20 mg

Tableau 3 : Intensité des statines

Cette classification a été élaborée par l'ACC/AHA en calculant la réduction du LDL-c obtenue avec les différentes statines et leurs différents dosages dans les essais contrôlés randomisés inclus dans une méta-analyse menée par le CTT en 2010 [42].

2.1.6 Interactions médicamenteuses

Les statines sont pour la majorité substrats des cytochromes, et notamment du CYP3A4 pour l'atorvastatine et la simvastatine. En présence d'inhibiteurs du CYP3A4, les concentrations d'atorvastatine et simvastatine vont augmenter, engendrant un risque accru d'effets indésirables. Ces inhibiteurs enzymatiques sont fréquemment retrouvés en pratique courante avec les macrolides (érythromycine, clarithromycine), les antirétroviraux (ritonavir), les antifongiques (kétoconazole, itraconazole), les anticalciques (verapamil, diltiazem), ainsi que l'amiodarone. Le fluconazole peut également augmenter la concentration de fluvastatine par inhibition du CYP2C9. La cyclosporine, et le jus de pamplemousse sont responsables d'une augmentation de la concentration de toute la classe médicamenteuse [58]. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lors de son association avec une statine, alors que les autres fibrates (ciprofibrate et fenofibrate) présentent un risque faiblement augmenté, voire absent [21]. Ces associations sont donc à éviter et sont pour certaines contre-

indiquées (par exemple : la simvastatine avec la prise par voie orale de clarithromycine ou d'antifongiques azolés).

Au contraire, les inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la phénytoïne et la carbamazépine diminuent les concentrations d'atorvastatine et de simvastatine, réduisant leur efficacité.

Les propriétés pharmacocinétiques varient entre chaque statine, expliquant une tolérance et des interactions différentes au sein de cette classe médicamenteuse [59]. Les statines doivent donc être prescrites avec vigilance lors de co-prescriptions, afin d'éviter le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables graves tels que la rhabdomyolyse [58].

2.1.7 Les statines chez les personnes âgées

L'avancée en âge modifie l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques des statines de l'absorption jusqu'à l'élimination. Par exemple, la composition du corps change avec une quantité d'eau diminuée alors que la composante en graisse augmente et modifie donc le volume de distribution des médicaments et surtout les plus lipophiles. Leur demi-vie augmente donc.

L'élimination dépend d'un bon fonctionnement hépatique et notamment d'un maintien du débit hépatique et rénal. Avec l'âge, un amenuisement physiologique de ces fonctions apparaît progressivement et conduit à une accumulation possible du médicament. Aucune preuve de baisse de performance du métabolisme des cytochromes avec l'âge n'a été mise en évidence.

Ajouté à ceci, les patients âgés ont souvent des comorbidités, des maladies chroniques et sont fréquemment polymédiqués. 40% des patients âgés auraient plus de 5 médicaments à prendre par semaine, et 12% en aurait plus de 10 par semaine.

L'ensemble des éléments évoqués favorisent l'accumulation du médicament dans l'organisme et/ou les interactions médicamenteuses, augmentant le risque d'effets indésirables graves. Cela explique que les effets indésirables soient 7 fois plus fréquents chez les personnes âgées que chez les patients jeunes.

La réévaluation des traitements des patients doit avoir lieu régulièrement afin de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses [59].

2.2 Prévention primaire et secondaire chez les plus de 75 ans

Les pathologies cardiovasculaires sont souvent la conséquence d'athérosclérose, elle-même résultant fréquemment de dyslipidémie. Le risque cardiovasculaire croît avec l'avancée en âge. C'est après 75 ans que les 2/3 de la mortalité cardiovasculaire sont retrouvés. La littérature a montré le maintien de la valeur prédictive du taux de LDL-c sur la survenue d'évènements cardiovasculaires, même si cette relation s'amenuise avec l'avancée en âge [10,58]. Les recommandations nationales et internationales sont toutes favorables à l'utilisation de statines en prévention secondaire et dans la population générale à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire. Cependant, il n'y a pour l'instant aucun consensus sur l'utilisation chez les personnes de plus de 75 ans en prévention primaire [1]. En effet, le niveau de preuve de l'efficacité des statines dans cette population-là est limitée, notamment du fait de leur exclusion ou de leur faible inclusion de la plupart des essais cliniques. Il a par exemple été constaté que dans une méta-analyse de 28 essais contrôlés randomisés réalisés chez des personnes âgées, seulement 8% des 186 854 patients randomisés avaient plus de 75 ans. La plupart des essais montrent une réduction du risque cardiovasculaire sous statines et ce indépendamment de l'âge, cependant cet effet est surtout marqué en prévention secondaire [21]. Différentes autorités de santé et sociétés savantes ont publié des recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies, et plus particulièrement chez les personnes de plus de 75 ans.

2.2.1 Recommandations françaises

Les dernières recommandations françaises de la HAS sur la prise en charge des principales dyslipidémies ont été publiées en 2017, puis abrogées en 2018 pour cause de conflits d'intérêts non déclarés de certains membres du groupe de travail [60]. Les recommandations de 2010 « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines » et celles de 2012 « Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité » sont donc les dernières recommandations toujours en vigueur en France.

Ces recommandations donnent des orientations générales mais n'évoquent pas le cas particulier des personnes âgées de plus de 75 ans.

En se basant sur les publications disponibles jusqu'en 2016, un groupe de travail

commissionné par la SFE, SFD, NSFA a établi un consensus sur la prise en charge des dyslipidémies pour les personnes âgées de plus de 75 ans.

En prévention secondaire, comme pour le reste de la population, l'utilisation des statines est recommandée. L'objectif de LDL-c à atteindre dans notre population est inférieur à 1,0 g/L.

En premier lieu, chez un patient présentant une dyslipidémie sans antécédent cardiovasculaire, une dyslipidémie secondaire doit être éliminée.

En prévention primaire, l'instauration d'une statine à faible dose chez des patients à risque cardiovasculaire élevé doit faire l'objet d'une évaluation particulière au sein de cette population avec notamment la vérification de l'absence de comorbidités sévères [30]. La poursuite d'une statine peut être envisagée chez des patients présentant une bonne tolérance et un rapport bénéfice risque favorable.

2.2.2 Recommandations européennes

Dans ses recommandations de 2016 et de 2019, l'ESC considérait comme patients âgés, ceux de 65 ans et plus, âge défini sur le constat que la majorité des décès cardiovasculaires surviennent à partir de 65 ans. Cette catégorie était elle-même sous divisée en deux groupes ayant des recommandations qui leur étaient propre : les 65-75 ans et les plus de 75 ans. Dans les dernières recommandations publiées en 2021, les patients âgés sont ceux de 70 ans et plus.

En prévention primaire, le moyen le plus efficace de limiter le risque de survenue d'une maladie cardiovasculaire est l'adoption de mesures hygiéno-diététiques contribuant à un mode de vie sain ainsi que la réduction des facteurs de risque : contrôle de la pression artérielle, du poids, arrêt du tabac, activité physique régulière, alimentation équilibrée [41]. Un niveau de risque élevé ou très élevé, estimé par les tables SCORE2-OP, n'est plus un critère suffisant pour indiquer la prescription de statines même si cette dernière peut alors être envisageable. En effet, les auteurs insistent bien sur la prise en compte de la fragilité, les comorbidités, les co-prescriptions médicamenteuses (pouvant générer des interactions médicamenteuses et donc de potentiels effets indésirables), le rapport bénéfice/risque, l'espérance de vie et les préférences du patient.

En prévention secondaire, les statines sont toujours recommandées, au même titre que chez les patients plus jeunes.

La cible en LDL-c est $< 1\text{g/L}$.

Le choix du dosage de la statine doit faire l'objet de précautions particulières, notamment en cas d'insuffisance rénale ou d'interactions médicamenteuses. Dans ces cas-là, une faible dose doit être privilégiée [15].

Seules les recommandations de 2016 évoquent le cas des sujets très âgés ($>80\text{-}85$ ans) sans donner de recommandation particulière et dont la décision doit être prise au cas par cas, essentiellement sur jugement clinique [41].

2.2.3 Recommandations étrangères

2.2.3.1 Recommandations américaines

Dans les recommandations établies par le collège américain de cardiologie et l'American Heart Association datant de 2013, alors que l'utilisation en prévention secondaire de statines à forte dose est recommandée en population générale, les essais cliniques ont montré que chez les personnes de plus de 75 ans, il n'y avait pas de différence significative dans la réduction d'évènements cardiovasculaires avec les statines à forte dose par rapport aux doses modérées. C'est sur ce constat-là que l'ACC et l'AHA se sont basés pour recommander l'initiation ou la poursuite de statines à dose modérée chez les patients de plus de 75 ans en prévention secondaire. Les patients ayant une bonne tolérance à un haut dosage de statines peuvent le poursuivre [42].

Certaines données montrent un bénéfice quant à l'utilisation des statines en prévention primaire dans cette même population. Cependant, le niveau de preuve étant faible, la prise de décision d'une poursuite ou initiation de statines, doit être conjointe entre le prescripteur et le patient et doit prendre en compte certains éléments : le bénéfice éventuel du traitement, les facteurs de risque du patient, les interactions médicamenteuses, les comorbidités, la sécurité d'utilisation ainsi que des préférences du patient [42]. Le risque cardiovasculaire, estimé par les nouvelles équations PCE encore utilisable jusqu'à 79 ans, peut également aider à la prise de décision [42].

En 2018, un panel d'experts issus de différentes sociétés savantes (dont l'ACC et l'AHA) a publié de nouvelles recommandations venant remplacer celles de 2013 [32]. C'est en prévention primaire que ces dernières recommandations apportent le plus de précision, bien que le niveau de preuve soit modéré et le bénéfice soit légèrement

supérieur au risque (force modérée de recommandation).

Dans ces recommandations, pour les patients de plus de 75 ans en prévention primaire, il est considéré comme raisonnable d'instaurer une dose modérée de statines pour un taux de LDL-c compris entre 70 et 189 mg/dL. Si le patient est âgé de 76 à 80 ans, le CAC score peut également être calculé lorsque le taux de LDL-c est compris entre 70 et 189 mg/dL : pour un score de 0, la prescription de statines n'est pas recommandée.

Pour des patients diabétiques, il est considéré comme raisonnable de poursuivre la prise de statine, ou de l'initier après évaluation de la balance bénéfices/risques.

Le panel d'experts donne également une orientation concernant la dé-prescription avec une interruption de prise de statine qui doit être envisagée lorsque le patient présente un déclin cognitif ou physique, une fragilité, des multi morbidités ou une espérance de vie réduite [32].

Les recommandations de l'ACC/AHA de 2019 portent uniquement sur la prévention primaire et n'apportent aucune évolution à celles de 2018 pour les personnes de plus de 75 ans [31].

L'USPSTF a quant à elle actualisé ses recommandations en 2022. Il s'agit d'un groupe d'experts indépendant, élaborant des recommandations sur l'efficacité de certains soins ou médicaments en prévention primaire. Ceci, sans se préoccuper de la composante financière. Pour ce groupe de travail, le niveau de preuve pour évaluer à la fois les bénéfices ou les risques de l'instauration d'une statine en prévention primaire n'est pas suffisante chez les plus de 75 ans [61].

2.2.3.2 Recommandations britanniques

Les dernières mises à jour sur les recommandations des maladies cardiovasculaires britanniques ont été publiées en 2014 par la National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Une personne âgée est considérée comme à haut risque cardiovasculaire uniquement du fait de son âge, et d'autant plus qu'elle possède des facteurs de risque comme l'hypertension artérielle ou le tabagisme. Certaines études montreraient alors l'intérêt des statines dans cette population. Cependant, leur prescription chez les sujets âgés de plus de 80 ans fait l'objet d'incertitudes notamment sur les conséquences et les effets indésirables d'une telle prescription sur leur fonction

rénale ou sur leurs muscles [34].

Les recommandations britanniques ne donnent pas vraiment d'orientations spécifiques pour les personnes de plus de 75 ans. Comme dans le reste de la population, l'instauration d'une statine doit se faire au décours d'une discussion médecin / patient, en prenant en compte les co-prescriptions, les interactions médicamenteuses, la balance bénéfique/risque, les comorbidités, les préférences et avec une vigilance particulière sur la fragilité du patient et son espérance de vie. Ici, les recommandations insistent davantage sur le choix parmi les statines, en privilégiant celles dont les essais cliniques ont fourni le plus de sécurité d'utilisation, d'effet bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire et qui sont à la fois efficace et faible en coût. L'atorvastatine étant la statine entraînant le plus de réduction du LDL-c, la plus efficace, et facilitant le plus l'observance du fait de sa longue demi-vie n'imposant pas une prise le soir ; elle est privilégiée chez tous les sujets [34,62].

En prévention primaire, l'administration d'atorvastatine 20 mg chez les sujets de plus de 85 ans réduirait la survenue d'infarctus du myocarde à issue non fatale.

En prévention secondaire, l'atorvastatine à forte intensité (80 mg) est recommandée en population générale, sans indication particulière pour les personnes âgées. Un dosage plus faible peut-être indiqué en fonction du contexte du patient [34].

2.2.3.3 Recommandations canadiennes

D'après la société cardiovasculaire canadienne qui définit en 2015 les recommandations pour la gestion des dyslipidémies pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez l'adulte, l'utilisation de statines en prévention secondaire chez les patients de plus de 75 ans est envisageable même si un bénéfice sur la mortalité n'a pas été prouvé. Peu d'essais cliniques ou d'études ont inclus des patients de plus de 75 ans pour évaluer le bénéfice des statines en prévention primaire : les données sont insuffisantes pour les recommander dans cette indication. Dans ce cas-là, la prise de décision partagée entre le médecin et le patient est indispensable. Leur instauration peut être envisagée chez des personnes âgées robustes à haut risque cardiovasculaire [38]. Le score FRS n'est pas vraiment validé au-delà de 75 ans.

2.2.4 Synthèse des principales recommandations

Recommandations	Prévention primaire	Prévention secondaire
Françaises - HAS [1] - Consensus SFD, SFE, NSFA [30]	Si bénéfiques > risques : une faible dose peut être envisagée mais doit faire l'objet de vérifications de l'absence de comorbidités sévères et de dyslipidémie secondaire.	Recommandation des statines Objectif LDLc < 1g/L
	Poursuite du traitement après 75 ans si bonne tolérance	
Européennes - ESC [15]	Envisageable si patient à très haut et haut risque cardiovasculaire (notamment en présence de HTA, tabagisme, DT et dyslipidémie), si prise en compte de la fragilité, comorbidités, co-prescriptions médicamenteuses, balance bénéfique/risque, volontés du patient.	Recommandation des statines
Américaines - ACC/AHA [42] - AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ ADA/AGS/APhA/ ASPC/NLA/PCNA[32]	Les statines peuvent être envisageables chez certains individus considérés comme en bonne santé. Prise de décision conjointe entre le médecin et le patient après évaluation du risque cardiovasculaire. Interruption de statines si déclin cognitif ou physique, en cas de fragilité, de multi morbidités ou en cas d'espérance de vie réduite.	Initiation ou poursuite de statines à dose modérée. Poursuite de statines à forte dose si bonne tolérance.
	Évaluation de la balance bénéfique/risque, des interactions médicamenteuses, de la réduction du risque cardiovasculaire qui peut être atteinte avec la statine, des co-prescriptions médicamenteuses, de la fragilité du patient et de ses préférences.	
	- USTSPF [61]	Niveau de preuve insuffisant sur les bénéfices et risques : pas de recommandation.
Britanniques - NICE [34]	Atorvastatine 20 mg réduirait le risque d'infarctus du myocarde non fatal.	Pas d'indication spécifique : statine de forte intensité.
	Évaluation de la balance bénéfique/risque, des interactions médicamenteuses, de la réduction du risque cardiovasculaire qui peut être atteinte avec la statine, des co-prescriptions médicamenteuses, de la fragilité du patient et de ses préférences.	
Canadiennes - CCS [38]	Envisageable chez des patients robustes à haut risque cardiovasculaire. Décision partagée médecin – patient.	Recommandé

Tableau 4 : Principales recommandations des sociétés savantes et des autorités de santé sur l'utilisation des statines chez les plus de 75 ans

2.3 L'apport de la bibliographie

Les personnes âgées de plus de 75 ans sont rarement incluses dans les essais randomisés, d'où le manque de données bibliographiques sur lesquelles peuvent s'appuyer les sociétés savantes. L'utilisation des statines dans cette population, en prévention primaire est controversée. C'est pourquoi la majorité des recommandations ne donnent pas d'indication claire concernant l'utilisation des statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans. La plupart estiment que leur prescription peut être envisageable chez des sujets robustes, à haut risque cardiovasculaire, mais que cette décision repose surtout sur le médecin qui doit prendre en compte les préférences du patient ainsi que tous les facteurs intrinsèques à chaque patient, pouvant faire basculer la balance bénéfices/risques de manière défavorable.

Parmi les données de la littérature, certaines ont montré le bénéfice des statines chez les personnes âgées orientant les recommandations vers une prescription envisageable dans cette population, alors que d'autres études montrent un bénéfice limité.

2.3.1 Prévention primaire chez les plus de 75 ans

2.3.1.1 Essais contrôlés randomisés

Les essais contrôlés randomisés sont les études qui fournissent le plus haut niveau de preuve. C'est donc en priorité l'analyse de leurs résultats qui va être recherchée. C'est principalement sur deux études que les recommandations internationales actuelles s'appuient.

Un des essais randomisés majeurs de prévention primaire, incluant des personnes de 75 ans et plus, est l'étude JUPITER. L'objectif initial étant de déterminer le bénéfice des statines en prévention primaire chez des patients à risque d'effectuer un premier accident cardiovasculaire, qui ont un taux de LDL-c normal (<130mg/dL) mais un taux élevé de CRP(>2mg/L). Ces patients n'étaient pas éligibles à la prescription de statines selon les recommandations alors en vigueur à l'époque de l'étude [63].

Dans cet essai contrôlé randomisé en double aveugle, 11 001 hommes de plus de 50 ans et 6 801 femmes de plus de 60 ans, provenant de 1 315 sites répartis dans 26

pays ont été intégrés à l'étude. Parmi eux, 5 695 avaient plus de 70 ans (âge médian : 74 ans). Ces patients, qui ne présentaient pas d'antécédents de maladie cardiovasculaire ni de diabète et n'avaient pas pris de statines dans les 6 mois précédents, se sont vus attribués lors de la randomisation soit le placebo, soit la rosuvastatine 20 mg. Le critère de jugement principal était la survenue d'un des évènements cardiovasculaires suivants : infarctus du myocarde, un AVC, un angor instable conduisant à une hospitalisation, une revascularisation artérielle ou un décès de cause cardiovasculaire. Les patients étaient suivis de manière prospective et les résultats analysés en intention de traiter.

Ce sont 32% des 70 ans et plus qui ont représenté 49% des évènements cardiovasculaires évoqués plus tôt. Le taux de survenue de ces évènements étaient de 1,22 pour 100 personnes-années dans le groupe rosuvastatine contre 1,99 pour 100 personnes-années dans le groupe placebo, conduisant à un hazard ratio de 0,61, statistiquement significatif.

D'après cette étude, la rosuvastatine 20 mg chez des patients de plus de 70 ans en prévention primaire présentant un taux élevé de CRP sans élévation du LDL-c, possède un effet protecteur contre les évènements cardiovasculaires en réduisant l'incidence de ces derniers. Les bénéfices du traitement sont apparus rapidement après l'initiation. Un net bénéfice a également été constaté chez les patients hypertendus et ceux avec un risque cardiovasculaire >10% (estimé avec le framingham risk score).

Pour ce qui concerne les décès de cause cardiovasculaire ou les décès toutes causes confondues, il n'y a pas de diminution statistiquement significative dans notre population cible avec la rosuvastatine par rapport au placebo.

Cette étude avait également pour objectif secondaire de s'assurer de l'effet et de la sécurité d'utilisation des statines chez les personnes âgées (≥ 70 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (50-69 ans). Le profil de répartition des risques cardiovasculaire des personnes de plus de 70 ans était différent de celui des personnes plus jeunes incluses dans l'étude, à savoir un taux plus élevé de patients hypertendus, un nombre plus important de femmes et moins de sujets obèses ou de fumeurs. Ceci contribuant à expliquer de meilleurs résultats en termes d'efficacité chez les personnes de plus de 70 ans en comparaison aux sujets plus jeunes [11].

La durée médiane de suivi de l'étude de 1,9 ans, a été plus courte que prévue du fait du bénéfice rapide démontré des statines chez tous les sujets randomisés dans le

groupe rosuvastatine, avec une réduction de 48% de tout évènements cardiovasculaires (54% pour les infarctus du myocarde, 48% pour les AVC, 46% pour les revascularisations artérielles et 20% de réduction toutes causes de décès confondues). D'après les auteurs, l'arrêt prématuré n'impacterait pas le résultat final du bénéfice des statines [63]. Cependant, cette courte durée d'étude et des conflits d'intérêts font l'objet de controverses [64].

Le second essai contrôlé randomisé majeur incluant des personnes de plus de 75 ans est l'essai ALLHAT-LLT. Il s'agit d'une étude secondaire, en sous-groupe de l'essai ALLHAT. ALLHAT-LLT a été conduit en ouvert, entre 1994 et 2002 dans plus de 500 sites sur 2 867 patients de 65 ans et plus avec hypertension et sans maladie cardiovasculaire. Les patients ont été randomisés en deux groupes : le premier groupe recevait de la pravastatine 40 mg/j alors que le second recevait le traitement hypolipémiant choisit librement par son médecin traitant. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes et les critères secondaires étaient la mortalité spécifique à une cause et un infarctus du myocarde non mortel ou une maladie coronarienne mortelle combinée. Les résultats étaient analysés en intention de traiter. L'augmentation de mortalité toutes causes confondues dans le groupe des sujets de plus de 75 ans traités par la pravastatine n'était pas statistiquement significative par rapport au groupe contrôle. Pour le critère de jugement secondaire de maladie coronarienne mortelle combinée, le taux de décès était supérieur de façon non significative dans le groupe contrôle cette fois.

Donc cette étude n'a pas permis de prouver un bénéfice des statines en prévention primaire sur la mortalité toutes causes ou de cause coronarienne chez des patients de plus de 75 ans hypertendus avec une hypercholestérolémie modérée en comparaison avec les soins habituels.

Sur toutes les années de suivi, le taux de passage du groupe contrôle au groupe statine a été estimé à 29% et a généré une sous-estimation de la différence de LDL-c entre les deux groupes. Ce « crossover », un nombre de perdus de vue important (environ 2%), une baisse de l'observance au cours du temps ainsi que le fait que ce soit un essai contrôlé randomisé ouvert, font partis des limites de l'étude [65,66].

Un essai clinique contrôlé randomisé en aveugle, STAREE, est en cours depuis 2015 en Australie et devrait se terminer totalement en 2025. Son objectif est de déterminer

si l'atorvastatine 40 mg/j permet de prolonger la survie globale ou sans handicap chez des patients de 70 ans et plus, qui ne présentent pas de maladie cardiovasculaire et qui sont autonomes. Cette étude de prévention primaire a comme critères de jugements principaux les décès ou le développement de démence ou la survenue d'un évènement cardiovasculaire qu'il soit fatal ou non.

En critères de jugements secondaires, les investigateurs suivent également les décès de cause cardiovasculaire, l'incidence des infarctus du myocarde fatal ou non, le développement de diabète ou de cancer, le déclin cognitif, l'impact sur la qualité de vie, l'évaluation de la fragilité et des incapacités [67].

Tout ceci permettra de fournir de nouvelles données sur l'efficacité et la sécurité des statines en prévention primaire chez les personnes âgées. Cette classe médicamenteuse chez les plus de 75 ans faisant l'objet de désaccords au cours des dernières années et ce, par manque de données.

Cependant les limites de cette étude apparaissent déjà. Les données manquantes se trouvent chez les sujets de plus de 75 ans, et d'autant plus chez les 80 ans et plus. En incluant les patients à partir de 70 ans, beaucoup de patients seront âgés de moins de 75 ans, comme c'était le cas dans l'étude JUPITER. Les critères d'exclusion, en évitant les patients atteints de certaines pathologies plus ou moins fréquentes (diabète, insuffisance rénale modérée à sévère, démences, les pathologies pouvant provoquer un décès dans les 5 ans) limiteront la généralisation des résultats [68].

2.3.1.2 Études observationnelles

D'autres études, cette fois-ci pour la plupart des études de cohortes rétrospectives, présentant un niveau de preuve plus faible que les essais contrôlés randomisés, ont été menées afin d'évaluer un éventuel bénéfice cardiovasculaire chez les plus de 75 ans en prévention primaire.

Dans une étude menée à partir de la base de données du système de santé Catalan entre 2006 et 2015, 46 864 patients de 75 ans et plus sans antécédents cardiovasculaires ont été inclus. Une stratification a eu lieu en fonction qu'ils soient atteints de diabète de type 2 ou non et qu'ils soient traités avec des statines ou non.

Un des points importants de cette étude est qu'elle répartit également les patients en deux classes d'âge : les 75-84 ans et les 85 ans et plus. L'objectif principal était de déterminer et comparer entre les différents sous-groupes l'incidence de maladie

cardiovasculaire ayant pour origine l'athérosclérose ainsi que la mortalité.

Chez les patients diabétiques de 75 à 84 ans, la prescription de statines permettait une réduction significative à la fois de l'incidence des maladies cardiovasculaires et de mortalité toutes causes confondues. Ce bénéfice disparaissait chez les plus de 84 ans et chez la totalité des sujets non diabétiques de 75 ans et plus. Cependant, le nombre de patients de 85 ans et plus inclus dans l'étude étant faible, il ne permettrait pas de mettre en évidence un bénéfice des statines dans cette classe d'âge.

Ces résultats ne suggèrent pas une extension systématique des statines chez les plus de 75 ans mais orienteraient vers une prescription chez les 75-84 ans atteints de diabète de type 2 [69].

Cette stratification en âge des plus de 70 ans est également retrouvée dans une étude prospective américaine réalisée sur des médecins hommes retraités âgés de 70 ans sans antécédent de maladie cardiovasculaire. Le suivi chez plus de 7 000 participants, s'est effectué à partir de 1999 au moyen de questionnaires et sur les déclarations des patients eux-mêmes, bien loin du niveau de preuve et de suivi exigé dans les essais contrôlés randomisés. Deux groupes ont été constitués : les patients sous statines et ceux qui ne le sont pas, en surveillant la survenue d'un évènement cardiovasculaire ou l'incidence de la mortalité toutes causes confondues. Il a été relevé que les utilisateurs de statines étaient souvent plus jeunes, hypertendus, avec des dyslipidémies et prenaient souvent de l'aspirine. Les résultats mettent en évidence une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues chez ces hommes de plus de 70 ans en prévention primaire, sans bénéfice significatif pour les maladies cardiovasculaires ou la survenue d'AVC, et ce que ce soit chez les 70-76 ans ou chez les plus de 76 ans.

L'inclusion uniquement d'hommes constituent une des limites de cette étude, en plus de l'absence d'information concernant le dosage et le nom de la statine utilisée.

Ces résultats vont également à l'encontre de ceux trouvés lors de l'essai contrôlé randomisé JUPITER vu précédemment, et au cours duquel la mortalité toutes causes n'était pas significativement diminuée sous statines alors que la survenue de maladie cardiovasculaire l'était [70].

Par comparaison, une autre étude américaine réalisée chez des retraités (âge moyen : 81,1 ans) sans antécédent cardiovasculaire, essentiellement des hommes blancs,

avec un recueil de données réalisé entre 2002 et 2012, a également conclu en une réduction significative de la mortalité toutes causes. De plus, les statines apparaissent dans cette population comme diminuant également de manière significative la mortalité cardiovasculaire [71]. Les résultats restaient similaires uniquement chez les 90 ans et plus. L'originalité de cette étude repose essentiellement dans la conception de cette dernière où tous les sujets inclus ne sont pas des utilisateurs de statines, et vont éventuellement le devenir au cours du suivi s'il y a prescription de statines [71].

Les sociétés asiatiques vieillissent rapidement et les données de l'utilisation de statines au sein de ces populations et leurs conséquences sont rares. De ce fait, au cours des dernières années, plusieurs études de prévention primaire chez les plus de 75 ans ont été réalisées au sein de populations Sud-Coréenne.

Les données de santé de Juin 2005 à Décembre 2016 de 1 550 patients de plus de 75 ans sans antécédent cardiovasculaire, ni historique de prise de statine ou taux de LDLc>190mg/dL, ont été recueillies pour être intégrées dans une étude rétrospective. Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur ou d'un évènement cérébrovasculaire ainsi que la mortalité toutes causes confondues. Les critères secondaires évaluaient la survenue d'un diabète ou de cancer. Deux groupes de patients ont été définis : ceux recevant une statine et ceux n'en recevant pas. Le groupe recevant la statine présentait alors un taux significativement plus faible de survenue d'évènements cardio et cérébrovasculaire majeurs, ainsi qu'une diminution du taux de décès toutes causes confondues, par rapport au groupe contrôle. Plus particulièrement, ce sont les infarctus du myocarde et les revascularisations coronariennes qui sont moins fréquents dans le groupe recevant la statine. La survenue de diabète ou de cancer ne diffère pas de manière significative entre les deux cohortes [72].

Une étude de cohorte cas/témoins a également été réalisée. Les patients qui ont été affectés par un infarctus du myocarde, un AVC ou sont décédés entre Janvier 2013 et Décembre 2015 présents dans une base de données du système d'assurance maladie coréen ont été intégrés à l'étude, à l'exception de ceux de moins de 75 ans et ceux en prévention secondaire. L'objectif était donc d'analyser l'impact des statines sur la

réduction des trois évènements cardiovasculaires cités précédemment (critère de jugement principal).

La répartition s'est faite en fonction du niveau d'exposition à la statine : les cas « contrôles » sont ceux qui n'y ont pas été exposés ; les « anciens utilisateurs » ont eu plus de 90 jours de prescription de statines au moins un an avant la survenue d'un des trois évènements et les « cas » sont les patients sous statines au moment de la survenue de l'évènement. Les résultats mettent en évidence un bénéfice statistiquement significatif de la prise de statine (actuelle et non passée) et d'une réduction du risque d'AVC et de décès toutes causes confondues, sans effet sur les infarctus du myocarde par rapport aux non utilisateurs chez les coréens de plus de 75 ans. L'utilisation ancienne de statines n'avaient pas d'effets sur les maladies cardiovasculaires et les décès [73].

Une étude a été publiée en 2021 et avait pour objectif d'étudier si les statines permettent de réduire les accidents cardiovasculaires en prévention primaire, toujours au sein d'une population Sud-Coréenne. Les informations de santé des patients ont été récupérées de la base de données d'un service de santé national coréen. Plus de 80 000 patients âgés de 75 ans et plus sans antécédents de maladie cardiovasculaire ont été suivis de 2004 à 2012 afin d'évaluer l'incidence d'infarctus du myocarde, d'AVC ischémique et de mort de cause cardiovasculaire. Deux groupes de patients ont été établis : les patients sous statines et ceux n'en prenant pas. Dans chacun des groupes, une stratification a été réalisée pour prendre en compte l'existence d'un diabète de type 2. Le groupe des nouveaux utilisateurs de statines est davantage hypertendu et avec plus de femmes que dans le groupe contrôle. Le risque de mortalité de cause cardiovasculaire a été significativement réduit sous statines. De plus, c'est uniquement parmi les sujets atteints d'un DT2 que les statines ont été associées à une réduction significative des AVC ischémiques [74].

D'autres études orientent vers une utilisation favorable des statines en prévention primaire chez les sujets âgés, comme une étude de cohorte prospective française débutée en 2000 avec un suivi en moyenne de 9,1 ans chez des patients d'âge moyen 73,9 ans sans antécédent cardiovasculaire. Cette étude a conclu en un effet significativement bénéfique des statines dans cette population sur le risque d'AVC mais pas sur les maladies coronariennes. D'après les investigateurs, la stratification

en fonction de l'âge ne change pas ses résultats [75].

De la même manière, une étude rétrospective publiée en 2021 a conclu en un bénéfice des statines chez les 70 ans et plus, en prévention primaire sans augmentation de risque de développement d'un diabète. Cependant, en réalité, les investigateurs comparent les données des 70 ans et plus à celles chez les patients de moins de 70 ans ; ainsi que les données chez des patients très observants dans leur prise de statine versus ceux qui ne le sont pas [76]. Pour pouvoir étendre plus largement la prescription de statines chez les plus de 75 ans, les études doivent au minimum comparer l'utilisation de statines aux autres traitements hypolipémiants utilisés en pratique courante, ou idéalement à un placebo.

En se basant sur la bibliographie disponible et en admettant de ce fait une utilisation possible des statines chez les plus de 75 ans, une étude publiée en 2019 a cherché à établir le niveau de risque cardiovasculaire à partir duquel la prescription de statines chez les patients de 75 à 84 ans apporte plus de bénéfices que de risques. Il faudrait un risque cardiovasculaire à 10 ans de 24% chez les hommes de 75 à 79 ans, de 25% pour ceux de 80 à 84 ans, et de 21% chez les femmes de 75 à 84 ans pour obtenir un bénéfice des statines supérieur aux potentiels préjudices. Ces derniers ont été définis comme la survenue d'effets indésirables musculaires (myopathie, faiblesse musculaire), le développement d'un DT2, de dysfonctions rénales et/ou hépatiques, de cancer, de troubles cognitifs, d'AVC hémorragique, de troubles digestifs ou de cataracte. Cependant, les auteurs insistent bien sur l'importance des préférences du patient lors de la prise de décision de la prescription de statines plutôt que sur l'établissement de recommandations uniquement basées sur un pourcentage de risque [77].

2.3.1.3 Méta-analyses

De manière complémentaire aux études interventionnelles et observationnelles vues précédemment, des méta-analyses ont été réalisées.

Dans une première, 35 essais contrôlés randomisés ont été analysés, où la prise de statines a été comparée avec un groupe contrôle (placebo ou traitements habituels) chez des patients en prévention primaire, dont 21 essais avec des patients de plus de 75 ans. Deux types d'analyse ont été effectuées sur l'ensemble des résultats de ces essais afin d'évaluer l'impact de la prise de statines en prévention

primaire sur la mortalité toutes causes confondues. L'analyse fréquentiste n'a pas trouvé de résultat statistiquement significatif alors que l'analyse bayésienne a trouvé un taux de mortalité significativement plus faible chez les plus de 75 ans prenant des statines [78].

Une autre méta-analyse a analysé les essais randomisés statine versus placebo disponibles jusqu'à janvier 2013 et trouve des résultats opposés. En se basant sur huit essais, elle conclue à une diminution de la survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC pour les personnes âgées prenant une statine, sans diminution de mortalité toutes causes confondues, ni de la mortalité cardiovasculaire. Cependant, cette méta-analyse inclut les sujets à partir de 65 ans avec une moyenne d'âge de 73 ans. Ces deux analyses de la littérature ne sont donc pas équivalentes. De plus, les résultats de cette étude sont difficilement généralisables car prend en compte des études dont certains critères d'inclusion sont spécifiques (comme par exemple le taux de CRP pour JUPITER) [79].

2.3.2 Prévention secondaire chez les plus de 75 ans

L'ensemble des recommandations s'accordent à recommander les statines en prévention secondaire chez les personnes âgées dès lors que la tolérance est bonne. Certaines études récentes apportent des preuves supplémentaires alors que d'autres, permettent de préciser les recommandations en étudiant, par exemple, le niveau d'intensité de la statine nécessaire pour diminuer le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire ou diminuer la mortalité.

2.3.2.1 Essais contrôlés randomisés

Les essais cliniques de ces dernières années ont montré le bénéfice des statines de forte intensité sur la réduction des événements ischémiques, en comparaison au placebo ou aux statines d'intensité modérée. En revanche, ces études avaient lieu chez des patients de moins de 65 ans, souvent exclusivement des hommes.

De ce fait, l'étude prospective randomisée en double aveugle SAGE a été menée au sein d'une cohorte de patients (hommes et femmes) de 65 à 85 ans. Cet essai s'est déroulé sur 12 mois et l'instauration s'est faite au décours d'une ischémie myocardique. L'objectif était de comparer l'impact de statines d'intensité modérée et

de forte intensité sur la réduction de cette ischémie. Les patients ont alors été randomisés soit dans le groupe atorvastatine 80 mg/j (intensité forte) ou pravastatine 40 mg/j (intensité modérée) après une période d'arrêt de minimum six semaines pour les patients déjà sous statine. Le suivi s'effectuait via la réalisation d'ECG à l'instauration, à 3 mois et à 12 mois.

La réduction de l'ischémie a été significativement réduite au bout de 12 mois dans les deux groupes. La réduction de la mortalité toutes causes confondues est significativement réduite dans le groupe recevant l'atorvastatine par rapport à la pravastatine, alors que la survenue d'accidents cardiovasculaires majeurs ne l'est pas. Quant à la survenue d'évènements indésirables graves, il n'existe pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes. Cependant, dans les limites de l'étude, les investigateurs relèvent bien que cette amélioration de l'ischémie peut résulter des autres soins reçus par les patients.

Cette étude conclut en une utilisation possible en routine des statines de forte intensité chez les hommes et les femmes âgés atteints d'une maladie coronarienne [80].

2.3.2.2 Études observationnelles

Les études observationnelles cherchant à montrer le bénéfice des statines en prévention secondaire chez les personnes âgées, sont toutes anciennes. En effet, leur utilisation dans cette indication est acceptée par la communauté scientifique depuis de nombreuses années et apparaît dans la plupart des recommandations.

Parmi ces études, l'une d'entre elle présente l'avantage d'avoir stratifié la population cible en trois classes d'âge, dont une avec des patients 80 ans et plus. L'objectif était d'évaluer le bénéfice des statines sur la mortalité chez des patients atteints de maladie coronarienne. Les résultats ont montré qu'en sortie d'hôpital les patients de 80 ans et plus étaient moins soumis à la prescription de statines que les sujets plus jeunes, alors que le bénéfice qu'ils en tirent est supérieur. La prise de statines chez ces patients très âgés en prévention secondaire permettait de réduire significativement la mortalité qui était de 29,5% dans le groupe placebo versus 8,5% dans le groupe statine [81].

De la même manière, en 2002 une étude observationnelle également stratifiée en fonction de l'âge, a montré une réduction de la survenue d'évènements cardiovasculaires chez des patients sous statine versus un groupe ne recevant pas de traitement hypocholestérolémiant, dans différentes classes d'âge : 71 à 80 ans, 81 à 90 ans et 91 à 100 ans. Ceci, en prévention secondaire chez des patients ayant un

taux de LDL-c ≥ 125 mg/dL et ayant déjà présenté un infarctus du myocarde [82].

Ces résultats obtenus chez des personnes de plus de 75 ans contribuent à valider l'utilisation des statines en prévention secondaire, y compris chez des personnes très âgées.

2.3.2.3 Méta-analyses

Quelques méta-analyses permettent également de mettre en évidence le bénéfice des statines chez les plus de 75 ans en prévention secondaire.

Une des principales a été publiée en 2008 et se base sur des études pour lesquelles les patients étaient randomisés soit dans le groupe statine ou placebo, et ce, de 1966 à Décembre 2007. La plupart des études incluses démarraient la randomisation à partir de 65 ans avec un âge maximal de 82 ans, et seulement quatre essais contrôlés randomisés parmi les neuf sélectionnés recrutaient au-delà de 75 ans.

Dans cette population, la prescription de statines en prévention secondaire permettait de réduire de 22% les décès toutes causes confondues, 30% l'incidence de la mortalité de cause coronarienne et de 26% les infarctus du myocarde non fatals. Cette étude confirme bien le bénéfice des statines en prévention secondaire chez les patients âgés. Cependant, les patients de plus de 82 ans étant exclus, elle ne permet pas d'affirmer la généralisation des résultats obtenus à tous les plus de 75 ans [83].

D'autres méta-analyses d'essais contrôlés randomisés en prévention secondaire chez des patients âgés ont été publiées et aboutissent à la même conclusion que celle vue précédemment. Cependant, les auteurs insistent davantage sur l'importance de l'analyse des comorbidités, des co-prescriptions ainsi que de l'avis du patient [84].

2.3.3 Prévention globale chez les plus de 75 ans

Certaines études ne font pas la distinction entre prévention primaire et secondaire et recrutent des patients de façon indépendante à leurs antécédents cardiovasculaires.

2.3.3.1 Essai contrôlé randomisé

PROSPER est un essai contrôlé randomisé d'une importance majeure, réalisé chez des patients âgés. La volonté des investigateurs était de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité des statines chez une population sous-étudiée. C'est essentiellement sur cette étude que beaucoup de recommandations actuelles se basent.

5 804 hommes et femmes de 70 à 82 ans, ayant des antécédents de maladies

cardiovasculaires ou à risque élevé d'en développer, ont été inclus dans l'étude PROSPER puis randomisés dans le groupe pravastatine 40mg/j ou placebo. Le suivi a eu lieu pendant 3,2 ans, en double aveugle et les résultats analysés en intention de traiter.

Une diminution de 15%, statistiquement significative du critère de jugement principal dans le groupe de la pravastatine a été relevée, c'est-à-dire une diminution de la survenue de décès de maladie cardiaque coronarienne, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'AVC (fatal ou non).

Cependant, lorsque chacun de ces éléments sont analysés séparément (critère de jugement secondaire) seulement la diminution de décès de maladie coronarienne et les infarctus du myocarde non fatal est significative dans le groupe pravastatine versus placebo : HR 0,81 (IC : 0,69 – 0,94).

Dans un second temps, les résultats ont été analysés en fonction du type de prévention (primaire ou secondaire) pour chacun des éléments constituant le critère de jugement secondaire ainsi que la survenue d'accident ischémique transitoire. C'est uniquement en prévention secondaire que ces événements sont tous significativement réduits à l'exception des AVC. En prévention primaire aucune réduction n'est significative.

L'absence de bénéfice sur le risque d'AVC est sûrement liée à une durée d'étude trop courte pour mettre en évidence cet effet, d'après les investigateurs.

En termes de sécurité d'utilisation, il n'y avait pas de différence dans l'incidence des effets indésirables graves entre les deux groupes, ni de différence dans le déclin cognitif. Aucun cas de rhabdomyolyses n'a été rapporté. En revanche, l'étude a également montré un risque de cancer significativement augmenté dans le groupe de la pravastatine. Après avoir analysé les données de la littérature les investigateurs en ont conclu qu'il n'y avait pas d'excès de risque de cancer dans le groupe recevant la pravastatine.

PROSPER conclut en une réduction globale de la survenue d'accidents cardiovasculaires pour les patients recevant la pravastatine. Cependant, il est à noter que cette réduction ne semble valide qu'en cas de prévention secondaire. De plus, la mortalité toutes causes confondues n'est pas significativement réduite dans le groupe traité par statine [85].

Cette étude constitue donc une base pour la recommandation des statines chez les personnes âgées du fait de l'efficacité de cette classe médicamenteuse dans cette

population ainsi qu'une bonne sécurité d'utilisation.

2.3.3.2 Étude observationnelle

Une étude française de type cas/témoins, publiée en 2018, rappelle l'importance de la prise en compte des facteurs de risque lors d'une introduction de statine.

Les patients, exclusivement âgés de 75 ans et plus (âge médian : 80 ans), prenant des statines, étaient divisés en trois groupes pour l'analyse des résultats : prévention secondaire (défini ici comme un antécédent de maladie coronarienne), prévention primaire avec facteurs de risque cardiovasculaire modifiables (pas d'antécédent de maladie coronarienne mais présence d'un diabète, prescription d'antihypertenseurs, d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants) et prévention primaire sans facteurs de risque modifiables. Cette étude a montré le bénéfice des statines dans la population française de 75 ans et plus en réduisant de façon significative la survenue de syndrome coronarien aigu et de mortalité toutes causes chez les patients en prévention secondaire et ceux en prévention primaire avec des facteurs de risque modifiables, et ce, en comparaison avec des patients du même âge ne prenant pas de statine.

Ces résultats n'étant pas significatifs dans le groupe de prévention primaire sans facteurs de risque modifiables [86].

Cette étude incite à une utilisation rationnelle des statines chez les personnes de 75 ans et plus, sans recommander une utilisation chez des patients sans facteur de risque cardiovasculaire.

2.3.3.3 Méta-analyses

En 2019 a été publiée une méta-analyse de grande ampleur issue de la collaboration du CTT, prenant en compte uniquement les essais cliniques randomisés recrutant 1 000 participants au minimum, en prévention primaire ou secondaire, avec un suivi de 2 ans ou plus. Les patients ont été répartis en fonction de leur âge en quatre classes dont celle qui nous intéresse étant la plus haute : les 75 ans ou plus. Parmi les 28 essais sélectionnés, seulement 8% des 186 854 participants faisaient partie de cette dernière classe d'âge (âge médian 78,8 ans). Dans 23 essais, la prise de statine était comparée à un placebo ou aux soins habituels. Dans les autres cas, la comparaison s'effectuait entre deux intensités différentes de statines.

Chez les 75 ans et plus, les résultats montrent une diminution significative d'évènements coronariens majeurs, sans diminution de revascularisations coronariennes ni d'AVC. Cependant, la survenue de ces deux derniers évènements étant trop faible dans cette classe d'âge, ces résultats paraissent difficilement interprétables d'après les auteurs. En prenant en compte ces éléments, les évènements vasculaires majeurs sont statistiquement réduits chez les 75 ans et plus. Au total, c'est en prévention secondaire que les résultats montrent une réduction significative des évènements vasculaires majeurs.

En prévention primaire, il n'y a pas de réduction significative. Se basant, sur d'autres études les auteurs orientent tout de même vers une utilisation possible chez les personnes âgées à haut risque de pathologie vasculaire occlusive.

Au cours de cette étude, il n'y a pas eu d'augmentation du risque de cancer contrairement à l'étude PROSPER, ni d'effet sur la mortalité non vasculaire.

Cette méta-analyse présente ses résultats en réduction du risque par mmol/L de réduction du LDL-c, les rendant résultats difficilement comparables à ceux des autres études [13].

De la même manière, une autre méta-analyse réalisée sur 17 essais recrutant des patients de 65 ans et plus, a recherché le bénéfice éventuel des statines en prévention primaire ou secondaire versus placebo. L'originalité de cette étude est de prendre également en compte le type de statine utilisée ainsi que son intensité.

En prévention secondaire, une réduction significative a été retrouvée de 28% pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, de 18% pour la mortalité toutes causes, de 31% pour la mortalité cardiovasculaire, de 30% pour les actes de revascularisation et de 26% pour les AVC. Seule la réduction des infarctus du myocarde n'était pas significative.

En prévention primaire, sur tous les évènements cités précédemment, la statine a permis une réduction significative des infarctus du myocarde et des actes de revascularisation.

De plus, les résultats de l'étude ne mettent pas en évidence de différences notables entre l'efficacité des différentes statines en prévention secondaire chez les personnes âgées [87].

2.3.4 Synthèse

La plupart des publications préalablement présentées, s'accordent à trouver un bénéfice à l'utilisation des statines chez les personnes de 75 ans et plus. Les principales études sont synthétisées dans le tableau 5.

Le bénéfice en prévention secondaire a déjà été prouvé à de multiples reprises, et accepté par les différentes autorités scientifiques et sociétés savantes.

En prévention primaire, la plupart des études concluent à un bénéfice. En revanche, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients posent la question de la généralisation des résultats à l'ensemble des patients âgés de 75 ans et plus. C'est par exemple le cas dans l'étude JUPITER, avec une réduction de la mortalité cardiovasculaire retrouvée chez des patients ayant un taux de CRP élevé (≥ 2 mg/L) et un taux de LDLc < 130mg/dL [11]. D'autres études, au contraire, ne trouvent un bénéfice que dans certaines sous-populations étudiées comme chez des patients âgés de 75 ans à 84 ans atteints d'un diabète de type 2 [69].

Parmi les deux essais contrôlés randomisés réalisés, uniquement JUPITER trouve une réduction significative dans le groupe rosuvastatine (versus placebo) des événements cardiovasculaires, sans trouver de réduction significative pour la mortalité toutes causes [11]. Ces résultats vont à l'encontre de ceux des études observationnelles où la mortalité toutes causes est très souvent diminuée de façon significative [69,70,72–74].

Quant à ALLHAT-LLT, ce second essai randomisé majeur, réalisé chez des personnes âgées, n'a mis en évidence aucun bénéfice de l'utilisation des statines dans cette population-là. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il s'agisse d'un essai en ouvert, dont les résultats de la pravastatine ont été comparés aux soins habituels, avec un certain nombre de crossover [66].

L'étude PROSPER, qui a inclus des patients à la fois de prévention primaire et secondaire, a mis en évidence une réduction globale de la survenue d'accidents cardiovasculaires. En stratifiant par indication (primaire ou secondaire), les résultats n'apparaissent significatifs qu'en prévention secondaire. De plus, cette étude a mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer, retrouvé uniquement dans cette étude [85].

La plupart des méta-analyses publiées au cours des dernières années confirment de nouveau le bénéfice en prévention secondaire [13,83,84,87], et certaines démontrent également un bénéfice en prévention primaire [78,79,87].

L'étude STAREE est le dernier essai de prévention primaire actuellement en cours chez les 70 ans et plus. Ses résultats fourniront de précieuses informations sur l'efficacité et la sécurité des statines dans cette population.

De plus, la majorité des études vues précédemment analysent l'impact des statines sur la survenue d'évènements cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes. En revanche, la plupart ne recherchent pas les conséquences de la prescription de statines en dehors de la sphère cardiovasculaire, comme par exemple l'impact sur la qualité de vie du patient, sur son indépendance, et sur la survenue de certains effets indésirables. STAREE prendra en compte tous ces éléments-là [67].

Type de prévention	Étude	Type d' étude	Âge d' inclusion	Type de comparaison	Résultats
Primaire	JUPITER [63]	Essai contrôlé en double aveugle	>50 ans	Rosuvastatine 20 mg versus placebo	Réduction significative des événements CV. Pas de réduction significative des décès de cause cardiovasculaire ou toutes causes.
	ALLHAT-LLT [66]	Essai contrôlé randomisé	≥ 65 ans	Pravastatine versus les soins habituels	Pas de réduction significative sur la mortalité toutes causes ou coronarienne.
	Ramos et al [69] Orkaby et al [70,71] Kim et al [72] Jun et al [73] Cho et al [74]	Études observationnelles rétrospectives	≥75 ans	Statines versus pas de statines	- 5 études / 6 trouvent une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues dont 1 uniquement chez les patients atteints de DT2. - 2 / 6 retrouvent une réduction de la mortalité CV. - Réduction d' événements CV (2 études/6) + réduction des AVC (les 3 études coréennes).
Secondaire	SAGE [80]	Essai contrôlé randomisé	65 – 85 ans	Atorvastatine 80 mg/j versus pravastatine 40 mg/j	Réduction de la mortalité toutes causes significative dans le groupe de l' atorvastatine par rapport à la pravastatine. Pas de réduction significative d' événements CV.
	Afilalo et al [83]	Méta-analyses d' essais randomisés	75 – 82 ans	Statine versus placebo	Réduction de la mortalité (coronarienne et toutes causes confondues), et des IDM non fatals.
Globale	PROSPER [85]	Essai contrôlé en double aveugle	70 à 82 ans	Pravastatine 40 mg versus placebo	Réduction globale significative de la survenue d' événements CV. Réduction significative qu' en prévention secondaire de maladies coronariennes, d' IDM non fatal (et pas des AVC).
	CTT [13]	Méta-analyses de 28 essais contrôlés randomisés	8% ≥75 ans	Statines placebo versus soins habituels	Réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs en prévention secondaire uniquement.

Tableau 5 : Principales études démontrant l'intérêt des statines chez les personnes de 75 ans et plus

2.3.5 Dé-prescription

La plupart des recommandations actuelles suggèrent une poursuite en prévention primaire chez les personnes âgées à condition que la statine soit bien tolérée et après une évaluation gériatrique éliminant un pronostic limité. Cependant, il semblerait que dans de multiples cas, la poursuite du traitement soit maintenue malgré une espérance de vie limitée. Une étude a par exemple noté une augmentation de la prévalence des statines avec le niveau de fragilité : une statine était retrouvée chez 26% des patients considérés comme « en forme » versus 68,9% des patients très fragiles [88].

Avec l'avancée en âge, la question du bénéfice de la prescription de statines peut se poser au prescripteur, notamment dans un contexte de manque de recommandations claires et unanimes en prévention primaire. Ceci, notamment en raison du développement fréquent à ces âges-là de problèmes de santé complexes, de polymédications, de risque d'effets indésirables augmenté avec les modifications pharmacocinétiques liées à l'avancée en âge. Il est important de connaître l'impact d'un arrêt des statines dans cette population et de son absence de risque. En effet, il a été mis en évidence que les médecins ont des difficultés à prendre la décision de ne plus prescrire un médicament indiqué en prévention cardiovasculaire, en l'absence de recommandations claires sur la dé-prescription [89].

Une revue a fait la synthèse des principales recommandations afin d'analyser celles qui évoquent l'arrêt des statines. Les 18 recommandations internationales sélectionnées suggéraient un arrêt potentiel en cas de survenue d'effets indésirables (à type de toxicité musculaire ou hépatique). Seulement 3 évoquaient cette interruption en raison d'une espérance de vie limitée, d'un déclin fonctionnel ou d'un mauvais état de santé. Aucune de ces recommandations ne rapportait des instructions uniquement liées à un âge avancé [89].

L'utilisation des statines a augmenté au cours des dernières années, y compris chez les plus de 75 ans. Une étude réalisée au Royaume-Uni uniquement sur des patients de 80 ans et plus, a montré un faible taux d'introduction des statines, qui diminue avec l'avancée en âge, ainsi qu'une dé-prescription qui augmente avec l'âge. Cette dernière concernait davantage les patients en prévention primaire qu'en secondaire.

Cette étude conclut tout de même à une faible introduction des statines chez les 80 ans et plus [88].

A ce jour, un seul essai contrôlé randomisé a été réalisé afin d'évaluer les conséquences d'un arrêt de la statine chez des patients avec des maladies à un stade avancé et un pronostic limité. Les patients, d'âge moyen 74,1 ans, prenaient tous une statine à l'inclusion en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire, puis ont été randomisés en deux groupes : un qui poursuit le traitement et un qui le stoppe. Parmi les 381 patients inclus, l'espérance de vie a été estimée entre 1 mois et 1 an, certains avaient des troubles cognitifs, d'autres étaient atteints de cancer.

Aucune différence significative dans le taux de mortalité survenue dans les 60 jours suivant l'inclusion, n'a été retrouvée entre les deux groupes. Quelques évènements cardiovasculaires ont toutefois été notés dans les groupes : 13 dans le groupe de dé-prescription versus 11 dans le groupe de continuation. Cependant, la qualité de vie a été améliorée dans le groupe qui a stoppé la statine.

La dé-prescription des statines chez les patients âgés apparaît comme sans danger, et contribue même à une amélioration de la qualité de vie [90]. Ceci apparaît essentiellement applicable au sein d'une population âgée avec une courte espérance de vie.

Dans la pratique, déterminer les patients éligibles à la dé-prescription fait partie des difficultés à la mise en place de cette intervention. Cette décision doit également être partagée avec le patient [91].

Des études observationnelles à ce sujet-là ont également été réalisées et ont abouti à des résultats différents.

Une étude rétrospective française a montré que l'arrêt de la statine chez les patients de 75 ans et plus en prévention primaire, résultait en une augmentation significative de 33% d'évènements cardiovasculaires conduisant à une admission à l'hôpital. Cette association étant plus forte pour les évènements coronariens et cérébrovasculaires. Ceci en comparaison de patients ayant poursuivi leur statine [92].

Dans une autre étude rétrospective incluant des patients uniquement de 75 ans et plus, l'arrêt de la statine était significativement associé à l'augmentation d'évènements cardiovasculaires, que ce soit en prévention primaire ou secondaire [93].

Ces différences de résultats en comparaison avec l'essai contrôlé randomisé peuvent s'expliquer à la fois par le type d'étude (prospective versus rétrospective) ainsi que par les critères d'inclusion des études. En effet, l'essai contrôlé a sélectionné des patients en moins bonne santé que ceux des autres études évoquées.

Un autre essai contrôlé randomisé multicentrique, nommé « Statins in the Elderly » (SITE), est actuellement en cours, et devrait apporter des premiers résultats d'ici la fin de l'année 2022. Cet essai a inclus des patients dès l'âge de 75 ans en prévention primaire qui ont été randomisés soit dans le groupe d'arrêt de la statine, soit dans le groupe de continuation. La mortalité globale sera le critère de jugement principal. L'objectif de cette étude est d'analyser la sécurité et la rentabilité de cet arrêt de statine. Ces dernières sont mesurées par l'indicateur QALY correspondant à la mesure du gain en années de vie ajustées par la qualité. Contrairement au premier essai randomisé, les patients de faible espérance de vie (moins de 3 mois) et ceux atteints de démence seront exclus. Les patients ici éligibles seront en meilleure santé qu'au cours du premier essai contrôlé randomisé réalisé [94].

Les résultats de cette étude devraient apporter des informations majeures venant confirmer les résultats du premier essai ou au contraire, s'orienter davantage vers les résultats des études rétrospectives [94].

Les études ayant pour sujet la dé-prescription de statines et ses conséquences sont peu à peu publiées au cours de ces dernières années. Ceci devrait inciter les sociétés savantes et les autorités de santé à élaborer des recommandations à ce sujet-là.

Partie II : Analyse des prescriptions de statines chez les patients de plus de 75 ans en officine de ville

1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le profil de prescription des statines chez les personnes de plus de 75 ans qui se présentent en officine de ville.

L'objectif secondaire est de vérifier la conformité de cette prescription avec les recommandations.

2. Méthodes

2.1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective monocentrique.

2.2 Lieu et durée de l'étude

L'étude a lieu en pharmacie d'officine. Le recueil de données s'est déroulé sur un trimestre. En effet, certains dosages de statines existant sous un conditionnement trimestriel, le délai de 3 mois est nécessaire pour que l'échantillon soit le plus grand possible, et donc le plus représentatif possible de la population cible.

2.3 Population cible

2.3.1 Critères d'inclusion

La population cible est l'ensemble des patients de plus de 75 ans se présentant en officine avec une ordonnance pour un traitement chronique (ordonnance pour une

durée d'au moins 3 mois ou traitement délivré au sein de l'officine depuis au moins 3 mois). Cette ordonnance doit être prescrite par un médecin généraliste, un gériatre, un cardiologue, un neurologue ou une ordonnance de sortie d'hospitalisation incluant à la fois les nouveaux traitements et les anciens.

2.3.2 Critères d'exclusion

Les ordonnances des prescripteurs suivants sont exclues : chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmière, kinésithérapeute, pédicure-podologue, ophtalmologue, gynécologue, psychiatre, homéopathe, rhumatologue, autres spécialistes, renouvellements d'ordonnance, ordonnances sans médicaments (prescription de compression, pansements, ...).

2.4 Étude de faisabilité

Une étude de faisabilité a été réalisée pendant une durée de deux semaines du 7 au 19 septembre 2020 au sein de la Pharmacie Saint Simon. Ceci permettait d'identifier les limites rencontrées dans la mise en pratique de cette étude.

Initialement, il était prévu de demander directement aux patients de plus de 75 ans possédant une statine, s'ils connaissaient l'indication de ce médicament via la question « Avez-vous déjà fait un accident cardiovasculaire de type infarctus ou AVC ? ». Cette question pouvait être posée à la fois directement par moi-même, mais également par les trois pharmaciens exerçant au sein de la pharmacie, directement aux patients auxquels ils dispensaient leur traitement. Mes collègues notaient le nom et le prénom du patient pour, dans un second temps, me transmettre l'information.

Cette méthode initiale de collecte de données a été confrontée à différentes difficultés :

- Impliquer des collègues dans le recueil de données, induit une variabilité dans la façon de s'adresser au patient et donc dans la manière dont le patient comprend la question et y répond ;

- La population cible étant une population âgée, les patients ignorent parfois leur historique médical (par exemple, certains d'entre eux rapportent un antécédent de problème cardiaque, sans savoir précisément lequel) ;
- Beaucoup de patients n'étaient pas directement interrogés au comptoir comme prévu (oubli lors de la délivrance, ou patient pas directement présent), rendant parfois impossible la détermination de l'indication quand ni les co-prescriptions médicamenteuses, ni l'historique des délivrances ne donnaient d'orientation.

2.4.1 Solutions apportées

Pour pallier ces difficultés, il a été convenu qu'une seule personne uniquement s'occuperait du recueil de données afin de minimiser les biais liés à la pluralité d'interlocuteurs ; l'indication de la prescription de statine sera déterminée en fonction des co-prescriptions. Si ces dernières ne sont pas suffisantes, un appel au patient pourra alors être réalisé.

2.5 Recueil des données

L'étude a eu lieu à la pharmacie de Gascogne à Seysses. Le recueil de données s'est déroulé durant un trimestre du 1^{er} Mars 2021 au 31 Mai 2021. Le recueil des données s'est effectué de manière rétrospective sur mes jours de repos. L'outil « contrôle d'ordonnance » sur le logiciel Winpharma de la pharmacie me permettait d'accéder à l'ensemble des ordonnances scannées lors de la délivrance et ce, jour par jour. Associé à l'ordonnance et au nom et prénom du patient, était retrouvé l'âge. Pour tous les patients de plus de 75 ans se présentant avec une ordonnance de traitements chroniques (répondant aux critères d'inclusion), le recueil des données suivantes a eu lieu (annexe 3) :

- Nom et prénom,
- Genre,
- Date de naissance,
- Âge,
- Présence d'une statine (Oui ou Non)

Dans un second temps, pour tous les patients de plus de 75 ans pour lesquels une statine avait été retrouvée dans des ordonnances, l'ensemble des informations suivantes ont été récupérées (annexe 4) :

- DCI de la statine (Atorvastatine/Fluvastatine/Pravastatine/Rosuvastatine/Simvastatine)
- Dosage
- Posologie
- Nombre de médicaments associés
- Co prescription médicamenteuses : DCI + Dosage + posologie
- Prévention secondaire (Oui/Non/Inconnu)
- Date d'introduction de la statine
- Source(s) utilisée(s) pour déterminer l'indication : Co-prescriptions médicamenteuses/Ordonnance - Patient

Sur le logiciel utilisé, seuls les traitements et les ordonnances pris jusqu'en 2017 étaient consultables. Bien que limité dans le temps, cet historique fournit des précieuses informations, surtout en analysant l'évolution des co-prescriptions médicamenteuses ou encore la spécialité du médecin qui instaurait un ou plusieurs nouveaux traitements.

2.6 Méthode d'analyse

2.6.1 Détermination de l'indication

La détermination de l'indication de la statine (primaire ou secondaire) avait lieu avec l'aide des co-prescriptions médicamenteuses. Un arbre décisionnel (figure 1) a été établi de façon à servir d'outils pour la détermination.

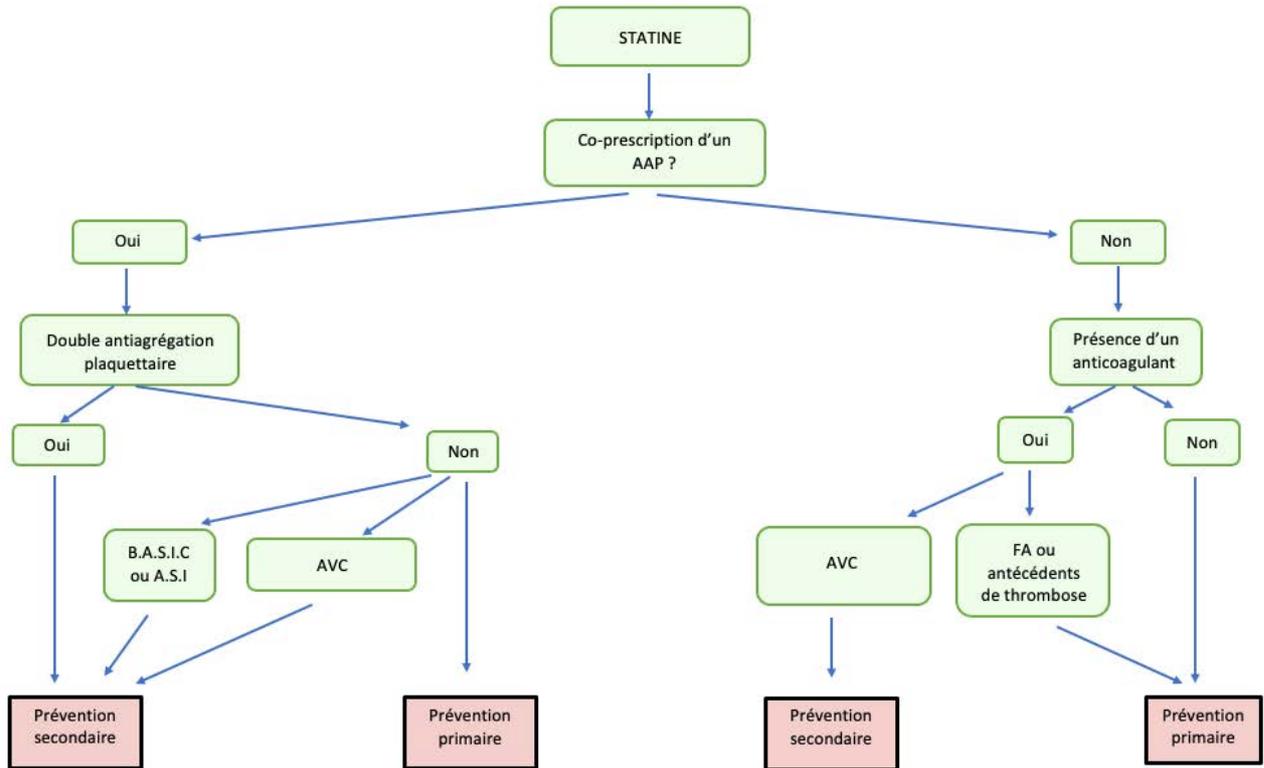


Figure 1 : Arbre décisionnel d'aide à la détermination de l'indication de la statine

Pour les patients pour lesquels les co-prescriptions médicamenteuses ne suffisaient pas à définir l'indication, les patients (ou le cas échéant, pour les personnes dépendantes, un de leur proche ayant connaissance de leur traitement) ont été contactés par téléphone.

Tout d'abord, la conversation au sujet de leur statine était amorcée en leur évoquant la prise d'un médicament pour diminuer le taux de cholestérol dans leur traitement chronique, s'ils savaient duquel il s'agissait et pour quelle raison leur médecin leur a instauré. Puis à tous les patients leur était demandé : « Avez-vous déjà fait un accident cardiovasculaire de type infarctus ou AVC ? ». Une réponse positive à cette question permettait de classer cette statine en prévention secondaire, alors qu'une réponse négative orientait vers de la prévention primaire.

2.6.2 Analyse des résultats

Toutes les informations récupérées des patients (citées précédemment) ont été incluses dans un tableau Excel afin de pouvoir traiter toutes ces données, pour qu'en découle une analyse quantitative.

Dans un second temps, une autre feuille Excel a été créée afin d'analyser les co-prescriptions médicamenteuses.

Les traitements ont été classés en plusieurs classes selon la classification ATC :

- **Anti thrombotiques** (B01) comprenant les AVK (B01AA), les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (héparine exclue) (B01AC), les inhibiteurs directs de la thrombine (B01AE) et les inhibiteurs du facteur Xa (B01AF). Pour simplifier les terminologies, le terme d'antiagrégant plaquettaire sera utilisé pour faire référence à la classe B01AC et le terme d'anticoagulants pour les autres classes citées ci-dessus.
- **Médicaments du diabète** (A10)
- **Psycholeptiques** (N05) : antipsychotiques (N05A), anxiolytiques (N05B), hypnotiques et sédatifs (N05C)
Psychoanaleptiques (N06) : antidépresseurs (N06A), psychostimulants, agents utilisés dans la TDAH et nootropiques (N06B), psycholeptiques et psychoanaleptiques en association (N06C), médicaments contre la démence (N06D)
- **Analgésiques** (N02) : opioïdes (N02A), autres analgésiques et antipyrétiques (N02B), antimigraineux (N02C)
Antiépileptiques (N03)
Antiparkinsoniens (N04)

Les médicaments du système cardiovasculaire (C) ont été réorganisés en deux groupes distincts afin de dissocier ceux retrouvés dans les pathologies cardiaques (C01, C07 et C04) et ceux retrouvés pour réguler la tension (C03, C08, C09) :

- **Médicaments en cardiologie** (C01) : glucosides cardiotoniques (C01A), antiarythmiques classe I et III (C02B), stimulants cardiaques, glucosides cardiotoniques exclus (C01C), vasodilatateurs en cardiologie (C01D)
Bêtabloquants (C07)

Vasodilatateurs périphériques (C04)

➤ **Diurétiques (C03)**

Inhibiteurs calciques (C08)

Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (C09)

➤ **Médicaments urologiques (G04)**

- Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (G04C)

➤ **Voies digestives et métabolisme (A)**

- Médicaments des troubles de l'acidité (A02)
- Médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (A03)
- Antiémétiques, antinauséux (A04)
- Thérapeutique hépatique et biliaire (A05)
- Médicaments de la constipation (A06)
- Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07)
- Médicaments de la digestion, enzymes incluses (A09)

➤ **Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes (R03)**

3 Résultats

3.1 Population : chiffres

Du 1^{er} Mars 2021 au 31 Mai 2021, 386 patients de plus de 75 ans se sont présentés à la pharmacie de Gascogne avec une ordonnance de traitements chroniques, dont 218 femmes et 168 hommes (sex-ratio H/F = 0,77). L'âge des patients variait de 76 à 101 ans avec pour moyenne 83,6 ans ($\pm 5,5$ ans).

Parmi ces patients, 159 d'entre eux avaient une statine prescrite correspondant à 41,2% de l'échantillon. Le sex-ratio des patients présentant une statine est de 1,01 avec une prescription de statines légèrement prédominante chez les hommes (n=80 vs 79 femmes).

3.2 Objectif principal : état actuel des prescriptions de statines : analyse quantitative

3.2.1 Indication

Dans 57,2% des cas, la statine a été prescrite en prévention secondaire, et dans 39,0% des cas en prévention primaire. Il n'a pas été possible de déterminer l'indication pour 6 patients, correspondant à 3,8% des patients présentant une statine.

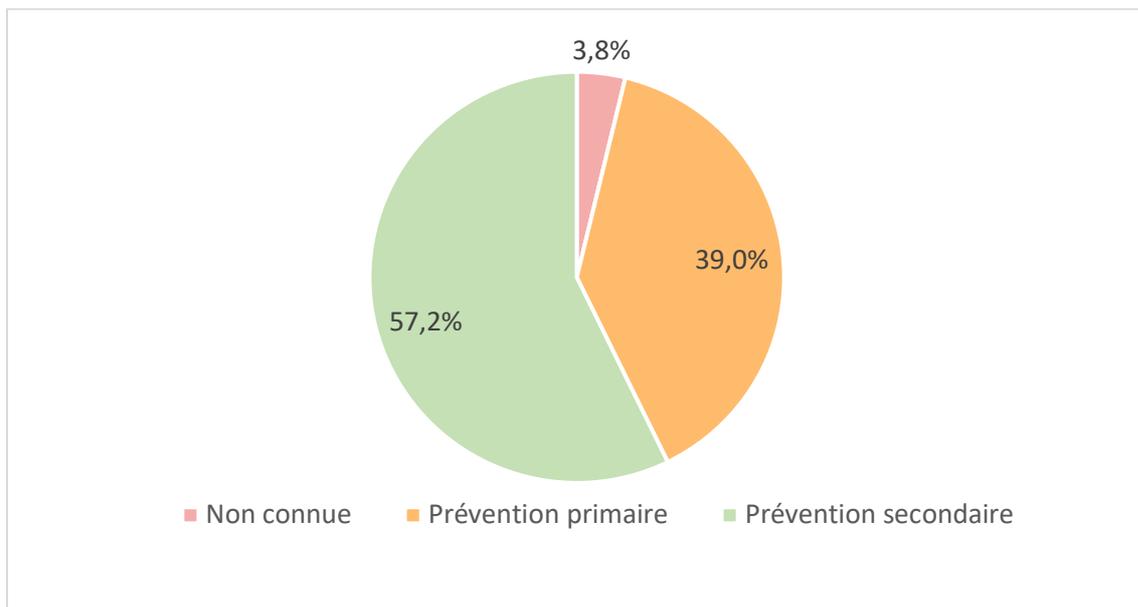


Figure 2 : Diagramme circulaire présentant la répartition des indications des prescriptions de statines

Sur les 159 personnes présentant une statine dans leur traitement chronique, pour 137 d'entre eux, l'indication a été établie à partir des co-prescriptions médicamenteuses et de l'historique du patient. Pour les 22 personnes restantes, un appel au patient a été nécessaire, 6 d'entre elles sont restées injoignables.

3.2.2 Description de la prescription de statines

Toutes indications confondues, la statine la plus prescrite est l'atorvastatine (n=80), qui comptabilise à elle seule la moitié des prescriptions. Vient ensuite :

- la simvastatine (n= 30),
- la rosuvastatine (n=25),
- la pravastatine (n=22) et
- la fluvastatine (n=2).

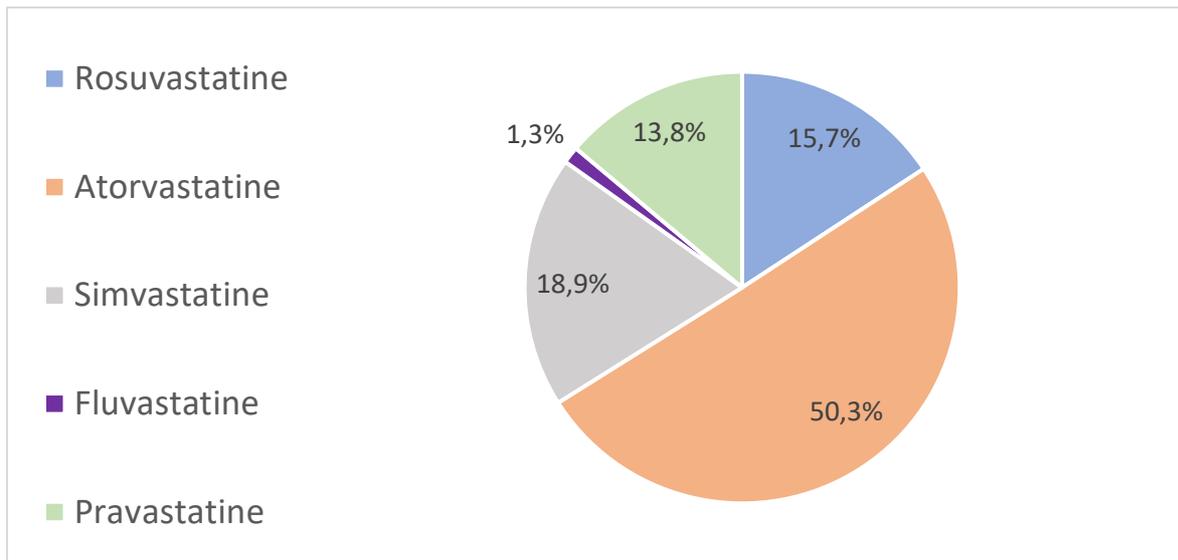


Figure 3 : Répartition de la prescription de statines toutes indications confondues

En prévention primaire, l'atorvastatine est toujours la plus prescrite (n=23 ; 37,1%), suivie par la simvastatine (n=15 ; 24,2%), la rosuvastatine (n=13 ; 21,0%), la pravastatine (n=10 ; 16,1%) et la fluvastatine (n=1 ; 1,6%).

En prévention secondaire, l'atorvastatine est la plus largement prescrite (n=52 ; 57,1%) puis la simvastatine (n=15 ; 16,5%). Cette fois-ci c'est la pravastatine la troisième statine la plus prescrite (n=12 ; 13,2%) puis la rosuvastatine (n=11 ; 12,1%) et pour terminer la fluvastatine (n=1 ; 1,1%).

Sur la figure 4 ci-dessous, est présentée la répartition des différents dosages de statine, en prévention primaire ou secondaire.

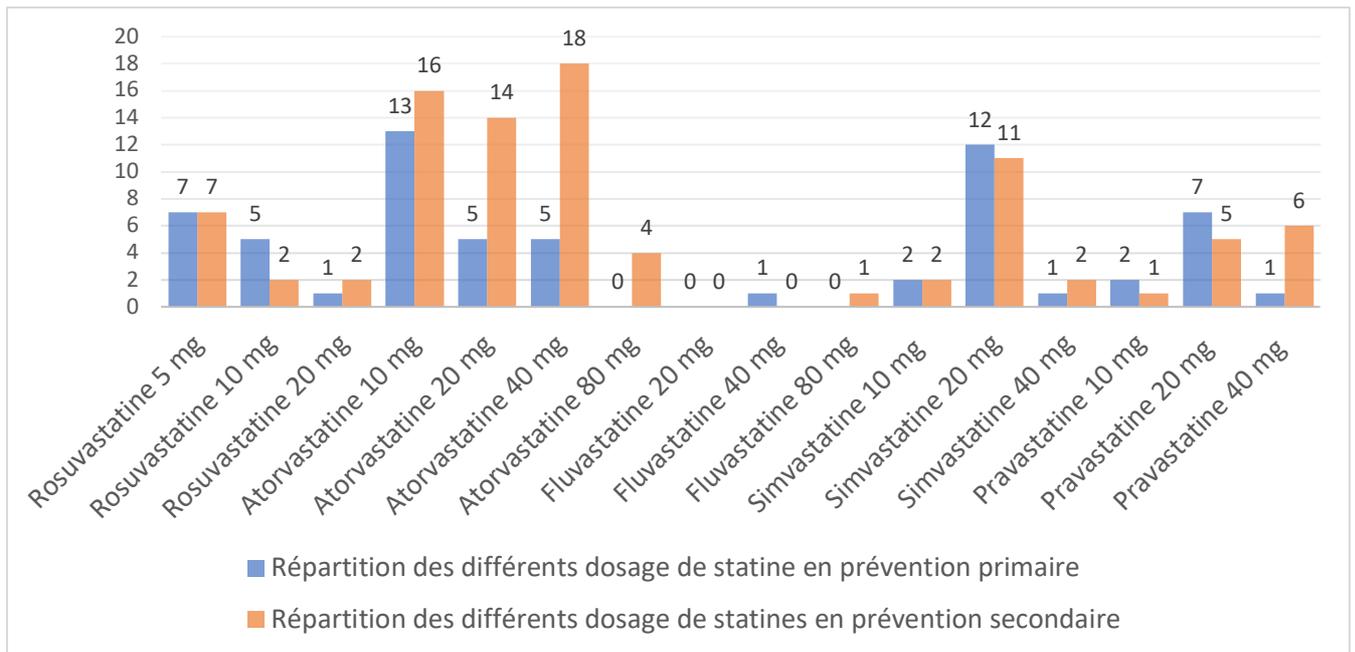


Figure 4 : Histogramme représentant la répartition de la prescription de statines en fonction de leur dosage

Toutes indications confondues ainsi qu'en prévention primaire, l'atorvastatine et la rosuvastatine sont majoritairement prescrites à de faibles doses (respectivement 10 mg et 5 mg), correspondant à une intensité modérée de ces statines. Quant à la simvastatine et à la pravastatine, elles sont prescrites à des dosages intermédiaires (20 mg), correspondant à une intensité modérée pour la simvastatine et à une intensité faible pour la pravastatine.

C'est en prévention secondaire que les plus hauts dosages sont prescrits. C'est surtout le cas pour l'atorvastatine qui représente 57,1% des prescriptions totales de statines dans cette indication. La pravastatine est elle aussi majoritairement prescrite en prévention secondaire (54,6% contre 45,4% en prévention primaire). Au contraire, la rosuvastatine est majoritairement retrouvée en prévention primaire (52,0% contre 44,0% en prévention secondaire). La simvastatine et la fluvastatine sont tout autant prescrites dans les deux types de prévention.

3.2.3 Co-prescriptions médicamenteuses

Les patients présentaient en moyenne 6 (\pm 3,0) médicaments co-prescrits, 69,8% d'entre eux (n=111) étaient polymédiqués (au moins 5 traitements chroniques). Les classes médicamenteuses ont été définies selon la classification ATC.

Toutes indications confondues, les statines sont co-prescrites par ordre de fréquence avec :

- Des diurétiques (C03), inhibiteurs calciques (C08), médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (C09) (n=123 ; 77,4%)
- Des antithrombotiques (B01) (n=120 ; 75,5%) avec 52,8% d'antiagrégants plaquettaires (n=84), 24,5% d'anticoagulants (n=39) dont 3,1% (n=5) de co-prescription des deux au sein de la même ordonnance
- Des médicaments en cardiologie (C01), vasodilatateurs périphériques (C04), beta-bloquants (C07) (n=80 ; 50,3%)
- Voies digestives et métabolisme (A) : médicaments des troubles de l'acidité (A02), médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (A03), antiémétiques, antinauséux (A04), thérapeutique hépatique et biliaire (A05), médicaments de la constipation (A06), antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07), médicaments de la digestion, enzymes incluses (A09) (n=80 ; 50,3%)
- Des médicaments du diabète (A10) (n=53 ; 33,3%)
- Des psycholeptiques (N05), psychoanaleptiques (N06) (n=46 ; 28,9%)
- Des médicaments urologiques utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (G04C) (n=18 ; 11,3%)
- Des médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes (R03) (n=17 ; 10,7%)
- Des analgésiques (N02), antiépileptiques (N03), antiparkinsoniens (N04) (n=12 ; 7,5%)

Une association statine/ezetimibe était retrouvée dans 11,3% des prescriptions contenant une statine (n=18). Inegy® est la spécialité pharmaceutique la plus retrouvée (50% des associations), puis Liptruzet® (38,9%). Les autres associations fixes d'une statine avec l'ezetimibe n'étaient alors pas retrouvées parmi les prescriptions (Reselip®, Liporosa®, Suvreza® et Twicor®).

En prévention primaire, les diurétiques (C03), inhibiteurs calciques (C08) et médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (C09) sont les médicaments les plus co-prescrits (n=39 ; 62,9%), puis sont retrouvés :

- Les médicaments des voies digestives et métabolisme (A) : médicaments des troubles de l'acidité (A02), médicaments des désordres fonctionnels gastro-

intestinaux (A03), antiémétiques, antinauséux (A04), thérapeutique hépatique et biliaire (A05), médicaments de la constipation (A06), antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07), médicaments de la digestion, enzymes incluses (A09) (n=26 ; 41,9%)

- Les antithrombotiques (B01) (n=23 ; 37,1%) dont 22,6% d'AAP (n=14) et 14,5% d'anticoagulants
- Les médicaments du diabète (A10) (n=23 ; 37,1%)
- Les psycholeptiques (N05), psychoanaleptiques (N06) (n=18 ; 29,0%)
- Les médicaments en cardiologie (C01), bêtabloquants (C07), vasodilatateurs périphériques (C08) (n=17 ; 27,4%)
- Les analgésiques (N02), antiépileptiques (N03), antiparkinsoniens (N04) (n=9 ; 14,5%)

Puis de façon minime les médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes (R03) (n=6 ; 9,7%) ; les médicaments urologiques utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (G04C) (n=4 ; 6,5%).

L'association de la statine avec l'ezetimibe représente 8,1% (n=5) des prescriptions en indication primaire.

En prévention secondaire, chez 100% des patients, des anti-thrombotiques (B01) étaient également prescrits, dont 71,4% d'antiagrégants plaquettaires (n=65) ; 33,0% d'anticoagulants (n=30) avec 5,5% d'association antiagrégants plaquettaires et anticoagulants (n=5). Les autres classes médicamenteuses les plus retrouvées sont :

- Les diurétiques (C03), inhibiteurs calciques (C08), médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (C09) (n=82 ; 90,1%)
- Les médicaments en cardiologie (C01), bêtabloquants (C07), vasodilatateurs périphériques (C04) (n=62 ; 68,1%)
- Les médicaments des voies digestives et métabolisme (A) : médicaments des troubles de l'acidité (A02), médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (A03), antiémétiques, antinauséux (A04), thérapeutique hépatique et biliaire (A05), médicaments de la constipation (A06), antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07), médicaments de la digestion, enzymes incluses (A09) (n=51, 56,0%)

- Les médicaments du diabète (A10) (n=29 ; 31,9%)

Moins prescrits sont retrouvés : les psycholeptiques (N05), psychoanaleptiques (N06) (n=25 ; 27,5%) ; les médicaments urologiques utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (G04C) (n=13 ; 14,3%), médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes (R03) (n=11 ; 12,1%) et les analgésiques (N02), antiépileptiques (N03), antiparkinsoniens (N04) (n=2 ; 2,2%).

L'association avec l'ezetimibe est retrouvée dans 13,2% (n=12) des prescriptions.

3.2.4 Instauration de la statine

Pour la date d'introduction de la statine, le logiciel permet d'avoir accès à l'historique médicamenteux jusqu'en 2017 mais pas antérieur.

Parmi les 159 patients ayant une statine, seulement 26 patients (16,4%) ont eu l'introduction de la statine après 2017.

Pour les patients qui en bénéficient en prévention secondaire, l'introduction faisait suite à l'accident cardio-vasculaire (prescription d'un cardiologue ou d'un neurologue avec des co-prescriptions le confirmant).

Pour les patients en prévention primaire, seulement 9 patients (14,5%) ont eu l'introduction après 2017. Parmi eux, 7 patients (11,3%) ont eu l'introduction à plus de 75 ans. Les 2 autres patients ont eu leur primo-prescription à leurs 75 ans.

3.2.5 Arrêt de la statine

Sur l'ensemble des patients inclus et prenant une statine, aucun d'entre eux ne l'a arrêtée au cours de la durée de l'étude.

3.3 Objectif secondaire : Conformité avec les recommandations

Selon leur AMM, l'atorvastatine et la rosuvastatine ont une indication comme hypocholestérolémiant et en prévention d'un premier événement cardiovasculaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire. La prévention secondaire est donc en dehors des recommandations pour ces deux statines.

Dans notre étude, 52 patients ont de l'atorvastatine en prévention secondaire, correspondant à :

- 32,7% des prescriptions totales de statines
- 65% des prescriptions d'atorvastatine.

De la même manière, 11 patients ont de la rosuvastatine en prévention secondaire, correspondant à :

- 6,9% des prescriptions totales de statines
- 44,0% des prescriptions de rosuvastatine.

Selon les recommandations de 2021 de l'ESC, les statines en prévention secondaire chez les personnes de plus de 75 ans sont bien recommandées. Cependant, il n'y a pas de haut niveau de preuve d'un bénéfice des statines en prévention primaire chez cette population-là. L'initiation pourra éventuellement avoir lieu pour les patients à très haut risque cardiovasculaire, en prenant en compte les éventuelles interactions médicamenteuses qu'il pourrait y avoir, la fragilité du patient, ainsi qu'une adaptation du dosage à l'état physiologique du patient (insuffisance rénale par exemple) [15].

Les prescriptions potentiellement inappropriées dans notre étude sont principalement de deux types :

- Une surutilisation en prévention primaire d'une statine chez des personnes âgées de plus de 75 ans qui ne sont pas à très haut risque cardiovasculaire, ou qui présenteraient un rapport bénéfice/risque défavorable ;
- Une prescription d'une statine en dehors des indications de l'AMM ou en dehors des recommandations établies par la HAS, l'ESC ou par des sociétés savantes françaises.

Dans notre étude, 39,0% des prescriptions de statines ont lieu en prévention primaire. Parmi elles, 14,5% ont eu l'introduction à 75 ans et au-delà.

Le niveau de risque cardiovasculaire n'étant pas connu, il n'est pas possible de déterminer avec certitude le pourcentage de prescriptions inappropriées liées à une surutilisation.

4 Discussion

Nos résultats suggèrent un taux d'exposition aux statines de 41,2% chez les sujets de plus de 75 ans se présentant dans une pharmacie d'officine durant un trimestre (Mars-Mai 2021). L'atorvastatine reste la statine la plus prescrite avec 50,3% des prescriptions totales de statines. Toutes indications confondues, la simvastatine occupe la seconde place (18,9% des prescriptions).

Bien que l'atorvastatine et la rosuvastatine soient les statines qui diminuent le plus le taux de cholestérol, ces dernières s'avèrent sur-prescrites puisqu'elles n'ont l'AMM qu'en prévention primaire. Dans notre étude, environ 39 % des prescriptions totales des statines s'avèrent inappropriées. Les prescriptions en prévention secondaire d'atorvastatine et de rosuvastatine constituent à elles seules quasiment 70% des prescriptions dans cette indication alors que seules la simvastatine, la pravastatine et la fluvastatine ont montré un bénéfice clinique en prévention secondaire [25,95].

La HAS, dans son rapport de 2010 sur l'efficacité et l'efficience des hypolipémiants, évoque bien la sur-prescription de l'atorvastatine et la rosuvastatine en prévention secondaire. Cependant, elle incite les prescripteurs à choisir la statine la plus efficiente par rapport à la réduction du taux de LDL-c attendue. Selon ces recommandations, l'atorvastatine et la rosuvastatine sont alors à privilégier pour une baisse attendue de plus de 40%, et ce, y compris en prévention secondaire. Dans cette situation, l'atorvastatine serait prescrite à 80 mg et la rosuvastatine à 20 mg. Ces recommandations de la HAS permettent donc d'expliquer certaines des prescriptions d'atorvastatine et de rosuvastatine en prévention secondaire [1,25]. Les recommandations britanniques élaborées par la NICE recommandent l'utilisation de l'atorvastatine en prévention primaire et secondaire : l'instauration d'atorvastatine 20 mg chez des patients ayant un risque cardiovasculaire $\geq 10\%$ et l'atorvastatine à un dosage de 80 mg chez les patients avec une maladie cardiovasculaire établie. Le choix de l'atorvastatine est justifié par les auteurs par la puissance de cette molécule sur la réduction du taux de LDL-c, son faible coût, sa prise possible le matin la rendant moins contraignante que les autres statines. Il est également avancé que l'atorvastatine présente un faible risque d'interactions médicamenteuses [34]. Néanmoins, elle est substrat du CYP3A4. Contrairement aux recommandations françaises et britanniques,

la société européenne de cardiologie n'évoque pas cette utilisation d'atorvastatine et de rosuvastatine en prévention secondaire.

En considérant que l'atorvastatine 80 mg et la rosuvastatine 20 mg en prévention secondaire restent hors AMM mais conformes aux recommandations de 2012 de la HAS, le pourcentage avéré de prescriptions inappropriées pourrait donc passer de 39,6% à 35,8%.

D'après des données de 2012 de la SNIIR-AM, en France, 22% des personnes de 75 ans et plus ont une statine dans leur traitement chronique. L'atorvastatine est la statine la plus prescrite, suivie par la rosuvastatine. A elles deux, elles représentent 50% des prescriptions de statines. Puis, par ordre décroissant de prescription, sont retrouvées : la pravastatine, la simvastatine et la fluvastatine [1].

Dans notre étude, l'atorvastatine est largement en tête des prescriptions de statines, suivie par la simvastatine, la rosuvastatine, la pravastatine et la fluvastatine. La prévalence de l'exposition aux statines est de 41,2%, soit environ le double des données nationales datant de 2012. Cette différence peut venir de la modification du profil de prescription des statines au cours des neuf dernières années. La prédominance des prescriptions de la simvastatine par rapport à la rosuvastatine dans notre étude peut notamment s'expliquer par une des limites de cette étude : le manque de représentativité de la population. En effet, notre étude a été réalisée à l'échelle d'une seule pharmacie, se trouvant à proximité d'un cabinet médical ; les ordonnances de médecins généralistes proviennent des huit prescripteurs de cette petite commune. Les habitudes de prescription sont, de ce fait, redondantes. De plus, la réalisation uniquement en officine de ville exclut les personnes âgées qui résident en EHPAD, empêchant une généralisation des résultats à l'ensemble des patients de plus de 75 ans.

Une analyse à partir des données de l'assurance maladie a été menée en 2018 chez 38 268 patients de 80 ans et plus exposés à une statine dans le Grand Est [96]. Parmi les patients à domicile (n=36 880), 55,8% l'avaient en prévention primaire et 44,2% en prévention secondaire. Cette tendance s'inversait pour les patients résidents en EHPAD (n=1388 dont 35,9% en prévention primaire et 64,1% en prévention secondaire). Les résultats obtenus des patients à domicile vont à l'encontre de ceux

trouvés dans notre étude où la prévention secondaire est majoritaire (57,2% contre 39,0% en prévention primaire). Ceci pouvant s'expliquer par un échantillon dans l'étude de 2018 beaucoup plus grand et sur une population uniquement de 80 ans et plus (les patients de 76 à 79 sont exclus).

De nouveau, par comparaison, une étude rétrospective a été menée pendant deux ans (1^{er} Juillet 2017 au 30 juillet 2019) sur 45 EHPAD de la région Occitanie Ouest afin d'évaluer la prévalence des prescriptions de statines chez les résidents de ces établissements, ainsi que leur pertinence. Le taux de prescription de statines était de 11,7% (contre 41,2% dans notre étude) dont 38% en prévention primaire (contre 39,0% dans notre étude) et 46% en secondaire (contre 57,2%), démontrant bien une moindre prescription de cette classe médicamenteuse chez des patients dépendants et pour la plupart fragiles retrouvés dans les EHPAD [95]. De manière similaire à notre étude, la prévention secondaire reste la principale indication de prescription.

Également, une thèse réalisée au CHRU de Nancy en 2017, étudiant le profil clinique des patients de plus de 75 ans sous statines a relevé une prévalence de 34,8% d'exposition aux statines avec une majorité d'hommes (41% contre 31,6%) [97].

Une autre limite de cette étude est l'impossibilité d'avoir accès au dossier médical du patient, notamment de ses antécédents (à la fois personnels et familiaux) nécessaires à l'évaluation du risque cardiovasculaire, et de déterminer la date d'instauration de la statine. En effet, ces données étaient notamment intéressantes pour les patients ayant une indication en prévention primaire afin de savoir si la statine a été introduite avant ou après ses 76 ans, et en fonction du niveau de risque cardiovasculaire, déterminer si la prescription est inappropriée ou non.

Le taux de prescription inappropriée est donc à minima de 35,8% (correspondant aux indications secondaires de l'atorvastatine 10, 20 et 40 mg et de la rosuvastatine 5 et 10 mg) puisqu'il n'est pas possible de déterminer quels patients sont éligibles à une prescription en prévention primaire en l'absence de leur dossier médical.

Un biais d'information est également possible lors de la détermination de l'indication de la statine à partir des co-prescriptions médicamenteuses, par exemple dans le cas où certains médicaments co-prescrits le seraient en dehors de leur AMM ou des recommandations. De la même manière, il n'a pas été possible de dissocier les AVC cardioemboliques et les AVC non cardioemboliques lorsque les patients étaient interrogés.

Le point fort de cette étude était de pouvoir joindre les patients par téléphone et de les interroger directement, lorsque la détermination du type d'indication (primaire ou secondaire) avec les co-prescriptions médicamenteuses n'était pas possible.

Aucun patient inclus dans cette étude n'a été amené à arrêter la prise de statine au cours des trois mois. Une durée plus longue aurait été nécessaire afin de pouvoir déterminer les raisons d'arrêt (effet indésirable, réévaluation, etc).

A l'opposé des études de sécurité et d'efficacité des statines menées chez les personnes de plus de 75 ans, les études d'arrêt de prescription sont peu à peu publiées. En effet, l'amenuisement des fonctions physiologiques des patients d'un âge avancé et le fait qu'ils soient polymédiqués favorisent des interactions médicamenteuses pouvant amener à la survenue d'effets indésirables graves. Les études qui analysent l'arrêt de la prescription de statines chez les sujets âgés ont pour particularité de s'intéresser à l'impact sur la qualité de vie du patient. Certaines encouragent notamment une dé-prescription en cas d'espérance de vie limitée [88], alors que d'autres ont montré une augmentation des événements cardiovasculaires après un arrêt des statines, en comparaison à des sujets qui l'ont poursuivi [92,94]. L'étude SITE, actuellement en cours, permettra d'apporter des informations essentielles sur les bénéfices et risques d'une dé-prescription de statines chez les sujets de plus de 75 ans en prévention primaire [94]. Cette notion de dé-prescription des statines est à ce jour absente de la majorité des recommandations des autorités de santé ou des sociétés savantes. Une instauration de cette notion et de sa mise en œuvre dans les recommandations pourrait grandement faciliter la prise de décision des prescripteurs.

5 Conclusion

Cette étude observationnelle réalisée en officine montre une forte exposition des patients de plus de 75 ans aux statines (41,2%) avec à minima 35,8% de prescriptions en dehors des recommandations. Ce chiffre est cependant à modérer avec le fait qu'il ne s'agisse que d'une seule pharmacie et de patients pour la plupart relativement autonomes. Un taux important de prescription de statines en prévention primaire est retrouvé en officine, dont un certain nombre de prescriptions inappropriées, difficiles à chiffrer en l'absence du dossier médical du patient. Une sensibilisation des prescripteurs afin de rappeler, pour chaque statine, les indications conformes à l'AMM pourrait être bénéfique et réduire de ce fait le taux de prescriptions inappropriées.

Les résultats de l'étude STAREE, essai randomisé majeur en prévention primaire chez les patients âgés, dont les premiers résultats sont attendus pour Décembre 2022, apportera des informations essentielles sur le bénéfice et la sécurité d'utilisation des statines dans cette population-là. Ceci permettra peut-être, en plus des études déjà publiées, d'élaborer des recommandations plus claires sur la prescription des statines en prévention primaire chez les plus de 75 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201007/annexes_efficacite_et_efficiency_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf
2. Organisation Mondiale de la Santé. Maladies cardiovasculaires [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Dauchet L ; Gauthier V. Item 221 Athérome épidémiologie et physiopathologie. Le malade polyathéromateux. Dans : Collège universitaire des enseignants de santé publique. Santé publique. 5^{ème} éd. Paris, Elsevier Masson;2022. p.407-414.
4. Ministère de la Santé et de la Prévention. Maladies cardiovasculaires. [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/maladies-cardiovasculaires>
5. Recommandations Risque cardiovasculaire : évaluation et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/risque-cardiovasculaire-evaluation-et-prevention-2713.html#prise-en-charge>
6. WHO Study Group on the Classification of Atherosclerotic Lesions & World Health Organization. (1958). Classification des lésions d'athérosclérose : rapport d'un groupe d'étude [réunit à Washington du 7 au 11 octobre 1957]. Organisation mondiale de la Santé. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37030/WHO_TRS_143_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Emmerich J, Bruneval P, Mallat Z. Athérosclérose. EMC - Cardiologie 2019;14(1):1-11.
8. Tedgui A. Physiopathologie de l'athérosclérose. EMC - Angéiologie 2020;24(1):1-11.
9. Komajda M. Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2018, 202, n° 5-6, 817-835.
10. Friocourt P. Dyslipidémies de la personne très âgée. EMC - Traité de Médecine Akos 2016;11(4):1-10
11. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older individuals with high C-reactive protein and low LDL levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 152 (2010), pp. 488-496

12. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396(10263):1644-52.
13. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-15.
14. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10263):1637-43.
15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
16. Lorget M de, Salen P. Régime méditerranéen et maladies cardiovasculaires. *Phytothérapie*. 2015;13(2):91-5.
17. Chiche F. Hypolipémiants. *EMC - Cardiologie* 2019;14(1):1-14
18. De peretti C, pérel C, Chin F, Tuppin p, Iliou MC, vernay M, *et al.* Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2013;(31):378-85.
19. Béliard S, Valéro R. Traitement des dyslipidémies : moyens pharmacologiques, indications et recommandations thérapeutiques. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2020;31(2):1-8.
20. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2019 - EZETROL 10 mg, comprimé [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17943_EZETROL_PIS_RI_Avis1_CT17943.pdf
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk : The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
22. Ameli. Accord préalable sur les médicaments hypolipémiants [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/accord-prealable/accord-prealable-medicaments-hypolipemiants>
23. HAS. Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/reco404_cadrage_risque_cardiovasculaire_premier_recours_vf.pdf

24. Collège national des enseignants de cardiologie. Item 219 - UE 8 - Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. Dans : Médecine cardiovasculaire. Paris, Elsevier Masson;2019, p.13-26.
25. HAS. Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf
26. Collège national des enseignants de cardiologie. Item 222 Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. Dans : Médecine cardiovasculaire. 2^e éd. Paris, Elsevier Masson;2022,p.15-34.
27. Mortensen MB, Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):85-94.
28. European Society of Cardiology. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42, 2439–2454
29. European Society of Cardiology. SCORE2-OP risk prediction algorithms : estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42,2455-2467
30. Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, Charrière S, Cariou B, Durlach V, et al. Consensus relatif à la prise en charge des dyslipidémies de l'adulte. *Revue du praticien*, 2016;66 (7), pp. 727-741.
31. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 140:e596–e646.
32. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168–3209.
33. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the Coronary Artery Calcium Score to Predict Coronary Heart Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1285.
34. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-35109807660997>

35. Collins G S, Altman D G. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ*. 2012;344: e4181
36. Finnikin S, Ryan R, Marshall T. Statin initiations and QRISK2 scoring in UK general practice: a THIN database study. *Br J Gen Pract*. 2017;67(665):e881-7.
37. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study *BMJ* 2017; 357 :j2099
38. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82.
39. Devine PJ, Taylor AJ. Noninvasive Assessments of Atherosclerosis for Risk Stratification. *Clinical Lipidology* [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 10 sept 2022]. p. 184-98. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416054696500202>
40. Lloyd-Jones DM, Wilson PWF, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):20-4.
41. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
42. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S1–S45.
43. Résumé des Caractéristiques du Produit - Zocor 20 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67037301&typedoc=R>
44. Résumé des Caractéristiques du Produit - Crestor 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63191743&typedoc=R>
45. Résumé des Caractéristiques du Produit -Vasten 20 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60596494&typedoc=R>

46. Résumé des Caractéristiques du Produit - LESCOL L.P 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60852004&typedoc=R>
47. Résumé des Caractéristiques du Produit - Tahor 20 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69902323&typedoc=R>
48. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2016 - Tahor [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14780_TAHOR_PIS_RI_Avis2_CT14780.pdf
49. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2016 - Zocor [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14822_ZOCOR_PIS_RI_Avis2_CT14822.pdf
50. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2016 - Vasten [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15203_VASTEN_QD_INS_Avis2_CT15203.pdf
51. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2016 - Lescol [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14993_LESCOL_PIS_RI_Avis2_CT14993.pdf
52. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2019 - Crestor [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17446_CRESTOR_PIS_RI_Avis1_CT17446.pdf
53. Résumé des Caractéristiques du Produit - Caduet 10 mg/10 mg - Base de données publiques des médicaments [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65364681&typedoc=R>
54. Etienne-Selloum N. Médicaments ciblant le métabolisme. Dans : Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Paris, Elsevier Masson SAS, 2015, p.71-73.
55. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:e38–e81.
56. Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, Kochan NA, Slavin MJ, Wen W, et al. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2554-68.

57. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, Zoungas S, Tonkin AM, Woods RL, et al. Effect of Statin Therapy on Cognitive Decline and Incident Dementia in Older Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(25):3145-56.
58. Retornaz F, Beliard S, Gremeaux E, Chiche L, Lagarde L, Andrianasolo M, et al. Statine et pathologies cardiovasculaires après 75 ans. *Rev Médecine Interne*. 2016;37(9):625-31.
59. Damiani I, Corsini A, Bellosa S. Potential statin drug interactions in elderly patients: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(12):1133-45.
60. Haute Autorité de Santé. Dyslipidémies face au doute sur l'impartialité de certains de ses experts, la HAS abroge sa recommandation [Internet]. [cité 3 sept 2022] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-sa-recommandation
61. US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(8):746-753.
62. National Institute of Health and Care Excellence. Cardiovascular risk assessment and lipid modification [Internet]. [cité le 8 oct 2022]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/qs100/resources/cardiovascular-risk-assessment-and-lipid-modification-pdf-75545230925509>
63. Ridker PM. The JUPITER Trial: Results, Controversies, and Implications for Prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(3):279-85.
64. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H, et al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):955.
65. Leya M, Stone NJ. Statin Prescribing in the Elderly: Special Considerations. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):47.
66. Furberg C D, Wright J T, Davis B R, Cutler J A., Alderman M, Black H et al. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002; 288(23), 2998-3007.
67. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE) [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02099123>
68. Singh S, Zieman S, Go AS, Fortmann SP, Wenger NK, Fleg JL, et al. Statins for Primary Prevention in Older Adults-Moving Toward Evidence-Based Decision-Making: Statins for Primary Prevention in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. nov 2018;66(11):2188-96.

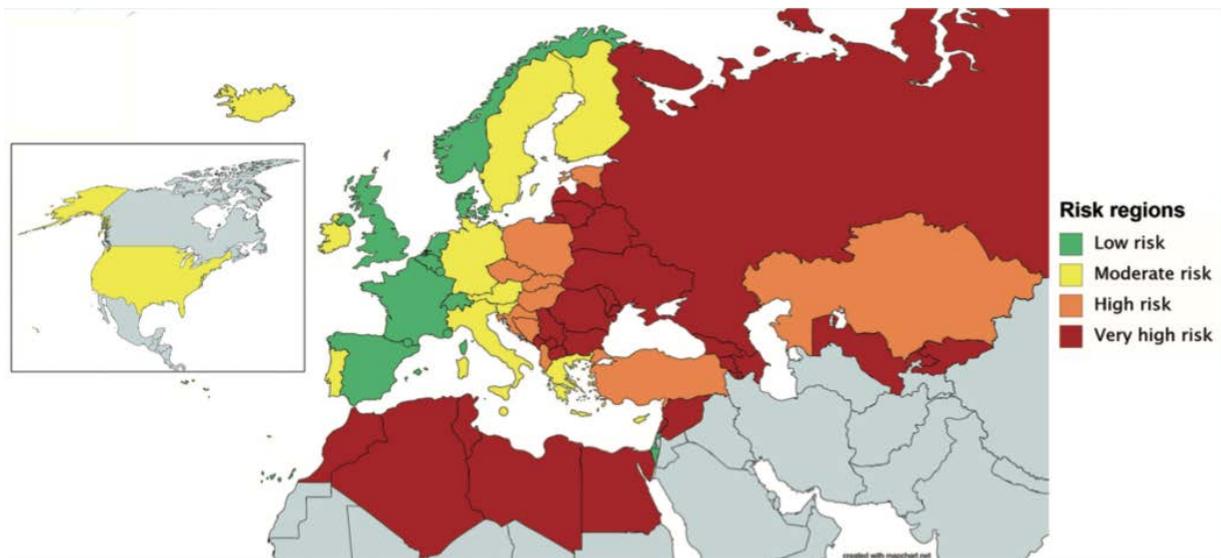
69. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrato L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;k3359.
70. Orkaby AR, Gaziano JM, Djousse L, Driver JA. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Events and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(11):2362-2368.
71. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, Lu B, Costa L, Honerlaw J, et al. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. *JAMA*. 2020;324(1):68-78.
72. Kim K, Lee CJ, Shim CY, Kim JS, Kim BK, Park S, et al. Statin and clinical outcomes of primary prevention in individuals aged >75 years: The SCOPE-75 study. *Atherosclerosis*. 2019;284:31-6.
73. Jun JE, Cho IJ, Han K, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY, et al. Statins for primary prevention in adults aged 75 years and older: A nationwide population-based case-control study. *Atherosclerosis*. 2019;283:28-34.
74. Cho Y, Jeong Y, Seo DH, Ahn SH, Hong S, Suh YJ, et al. Use of statin for the primary prevention of cardiovascular outcomes in elderly patients: A propensity-matched cohort study. *Atherosclerosis*. 2021;328:92-9.
75. Alperovitch A, Kurth T, Bertrand M, Ancelin ML, Helmer C, Debette S, et al. Primary prevention with lipid lowering drugs and long term risk of vascular events in older people: population based cohort study. *BMJ* 2015;350(may19 2):h2335.
76. Lavie G, Hoshen M, Leibowitz M, Benis A, Akiv A, Balicer R, et al. Statin Therapy for Primary Prevention in the Elderly and Its Association with New-Onset Diabetes, Cardiovascular Events, and All-Cause Mortality. *Am J Med* 2021;134(5):643-52.
77. Yebo HG, Aschmann HE, Menges D, Boyd CM, Puhan MA. Net benefit of statins for primary prevention of cardiovascular disease in people 75 years or older: a benefit-harm balance modeling study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:1-19.
78. Kostis JB, Giakoumis M, Zinonos S, Cabrera J, Kostis WJ. Meta-Analysis of Usefulness of Treatment of Hypercholesterolemia With Statins for Primary Prevention in Patients Older Than 75 Years. *Am J Cardiol*. 2020;125(8):1154-7.
79. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of Statins in Elderly Subjects Without Established Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2090-9.

80. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115(6):700-7.
81. Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Pearson RR, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1777-85.
82. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol*. 2002;89(1):67-9.
83. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(1):37-45.
84. Shoshima A, Costa M, Tura B. Systematic Review Of Statins Effectiveness In Prevention Secondary In Elderly. *Value Health*. 2017;20(9):A914.
85. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
86. Bezin J, Moore N, Mansiaux Y, Steg PG, Pariente A. Real-Life Benefits of Statins for Cardiovascular Prevention in Elderly Subjects: A Population-Based Cohort Study. *Am J Med*. 2019;132(6):740-748.e7.
87. Zhai C, Hou K, Li R, Hu Y, Zhang J, Zhang Y, et al. Efficacy of statin treatment based on cardiovascular outcomes in elderly patients: a standard meta-analysis and Bayesian network analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(6):1-21.
88. Gulliford M, Ravindrarajah R, Hamada S, Jackson S, Charlton J. Inception and deprescribing of statins in people aged over 80 years: cohort study. *Age Ageing*. 2017;46(6):1001-5.
89. Ploeg MA, Floriani C, Achterberg WP, Bogaerts JMK, Gussekloo J, Mooijaart SP, et al. Recommendations for (Discontinuation of) Statin Treatment in Older Adults: Review of Guidelines. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(2):417-25.
90. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and Benefit of Discontinuing Statin Therapy in the Setting of Advanced, Life-Limiting Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):691-700.
91. Holmes HM, Todd A. Evidence-Based Deprescribing of Statins in Patients With Advanced Illness. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):701-702.
92. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. 2019;40(43):3516-25.

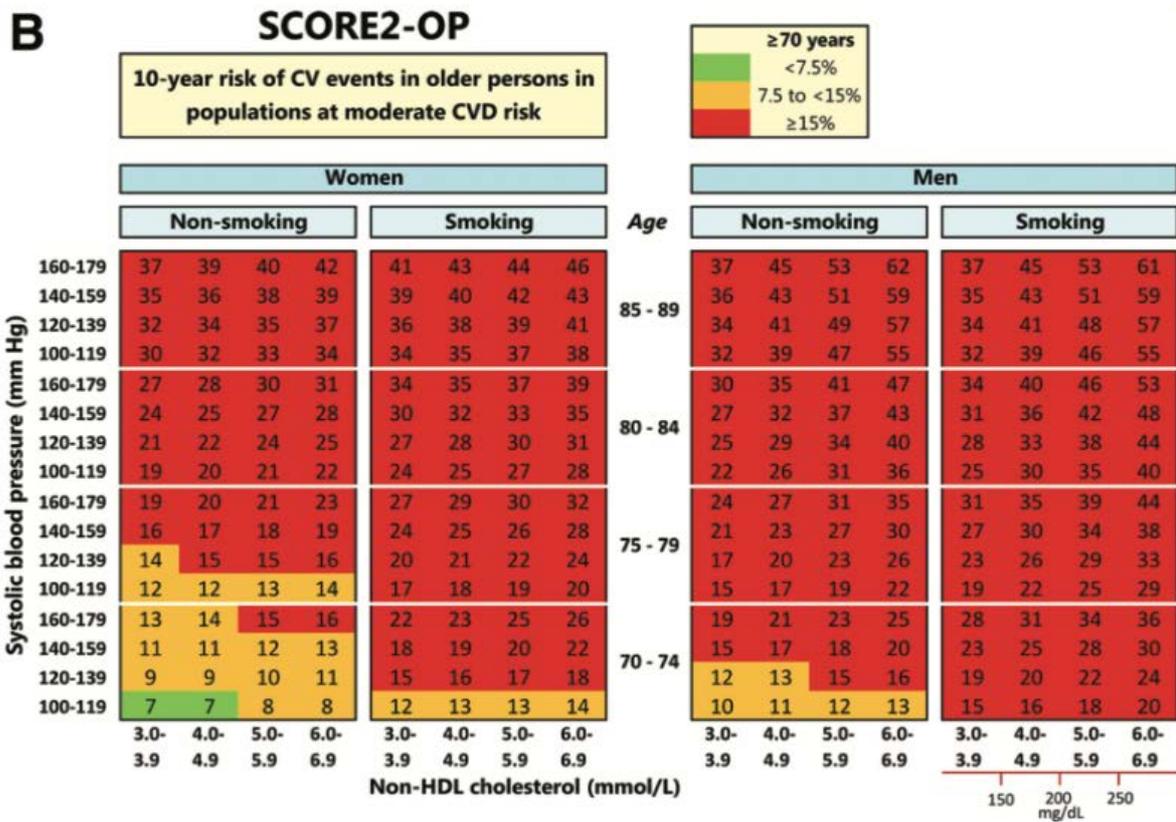
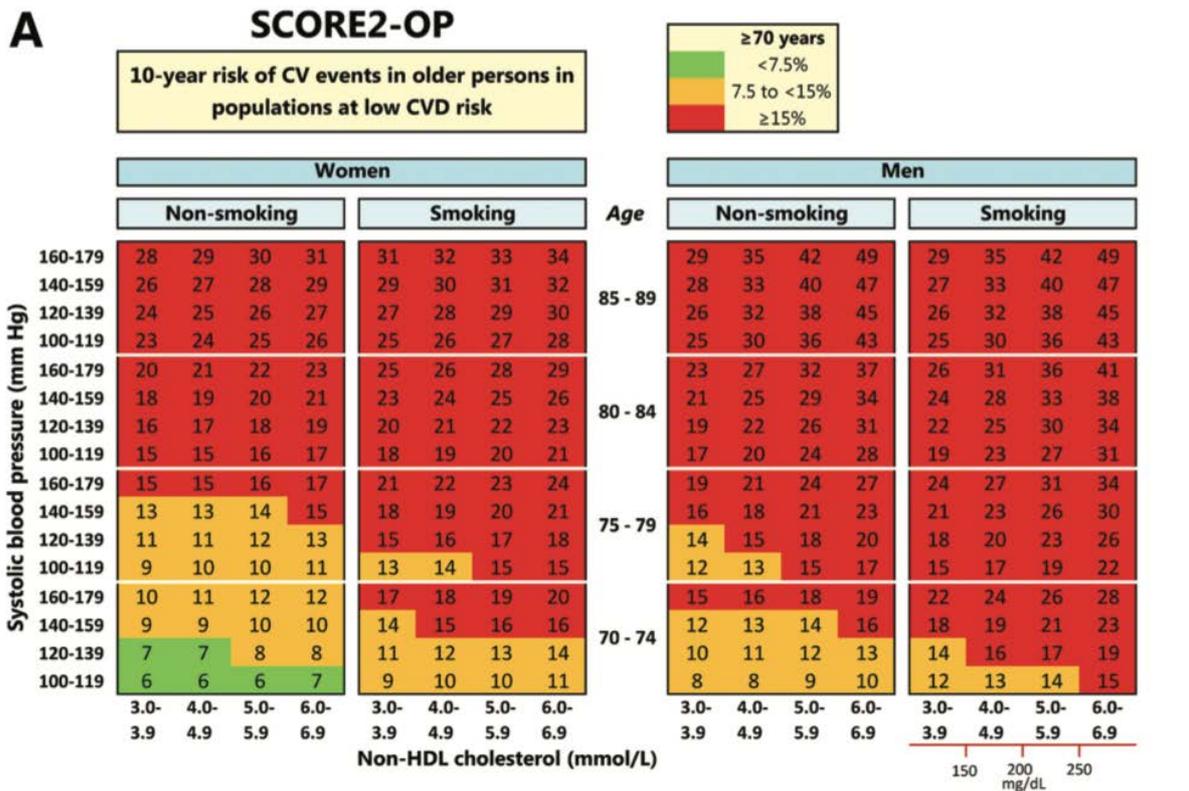
93. Thompson W, Morin L, Jarbøl DE, Andersen JH, Ernst MT, Nielsen JB, et al. Statin Discontinuation and Cardiovascular Events Among Older People in Denmark. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2136802.
94. Bonnet F, Bénard A, Poulizac P, Afonso M, Maillard A, Salvo F, et al. Discontinuing statins or not in the elderly? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):342.
95. Zacarin A, Zogheib ML, Ruiz AC, Bagheri H. Prévalence des prescriptions des statines chez les personnes âgées des EHPAD de l'Occitanie Ouest. *Therapies*. 2022;77(3):384-6.
96. Borne E. Prescriptions potentiellement inappropriées de statines chez les sujets âgés. Analyses à partir des bases de données de l'Assurance Maladie [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur : <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/media/32371/download?inline>
97. Civino L. Statines chez les personnes âgées de plus de 75 ans: étude du profil clinique des patients de l'hôpital de jour gériatrique du CHRU de Nancy en 2017. *Médecine humaine et pathologie*. 2018.

ANNEXES

Annexe 1 : Répartition des zones géographiques en différents niveaux de risque



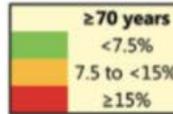
Annexe 2 : Tables SCORE2-OP



C

SCORE2-OP

10-year risk of CV events in older persons in populations at high CVD risk



		Women				Men			
		Non-smoking		Smoking		Non-smoking		Smoking	
Systolic blood pressure (mm Hg)	Age	Non-HDL cholesterol (mmol/L)							
		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9
160-179	85 - 89	42	49	57	65	41	49	56	65
		40	47	55	63	40	47	54	62
		38	45	53	61	38	45	52	60
		36	43	51	58	36	43	50	58
140-159	80 - 84	34	40	45	51	38	44	50	56
		31	36	42	47	35	40	46	52
		29	33	38	44	32	37	42	48
		26	30	35	40	29	34	39	44
120-139	75 - 79	28	32	35	39	35	39	44	48
		24	27	31	34	31	34	38	43
		21	24	27	30	27	30	34	37
		18	20	23	26	23	26	29	33
100-119	70 - 74	23	25	27	29	33	35	38	41
		19	20	22	24	27	29	32	34
		15	17	18	20	22	24	26	28
		12	14	15	16	18	20	22	23

D

SCORE2-OP

10-year risk of CV events in older persons in populations at very high CVD risk



		Women				Men			
		Non-smoking		Smoking		Non-smoking		Smoking	
Systolic blood pressure (mm Hg)	Age	Non-HDL cholesterol (mmol/L)							
		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9
160-179	85 - 89	62	63	64	65	65	66	67	68
		60	61	62	63	63	64	65	66
		58	59	60	61	61	62	63	65
		56	57	58	60	59	60	61	63
140-159	80 - 84	53	54	55	57	59	60	62	63
		50	51	52	54	56	57	59	60
		47	48	49	51	53	54	56	57
		44	45	47	48	50	51	53	54
120-139	75 - 79	44	46	47	48	53	55	56	58
		41	42	43	45	49	51	52	53
		37	39	40	41	46	47	48	49
		34	35	36	37	42	43	44	46
100-119	70 - 74	37	38	39	41	48	49	51	52
		33	34	35	36	43	44	46	47
		29	30	31	32	39	40	41	43
		26	27	28	29	34	36	37	38

Annexe 3 : Tableau de recueil rapide des données

Nom et prénom du patient	Genre	Date de naissance	Âge	Présence d'une statine

Annexe 4 : Tableau de recueil exhaustif des données

Initiales Patient	Date de naissance	Genre	Âge	DCI statine	Dosage	Posologie	Nombre de médicaments associés	Co-prescriptions médicamenteuses	Prévention secondaire	Date introduction de la statine	Source(s)

Current state of statins prescriptions, on the quantitative and qualitative levels in 2021 for patients over 75 visiting town pharmacies

Abstract

Statins are a widely prescribed medicine in France. Their use in people over the age of 75 for secondary cardiovascular prevention is recommended. However, in primary prevention, the lack of data regarding the benefits of the statins uses raises concerns. After determining the current state of statin prescriptions in patients over 75 years of age, the main objective of this study was to determine the statins prescription profile of these patients presented to a town pharmacy. In a second step, the objective was to verify the conformity of the prescriptions with the recommendations. The rate of exposure to statins was 41.2% for a mean age of 83.6 years (\pm 5.5 years). For 57.2% of prescriptions, the indication was for secondary prevention, against 39.0% for primary prevention. The prescription of atorvastatin and rosuvastatin for secondary prevention accounted for 39,6% of statin prescriptions and is the main identifiable cause of off-guideline prescriptions in our study. Raising the awareness of prescribers could be beneficial in order to reduce these prescriptions that do not comply with the marketing authorization for statins. The de-prescription of statins in primary prevention, for patients over 75 must be the subject of additional studies in order to assess the benefit/risk balance of their maintenance.

KEYWORDS: Statins – Cardiovascular prevention– Primary prevention – Secondary prevention – People over the age of 75.

AUTEUR : Léa LE BERRE

TITRE : État actuel des prescriptions de statines, sur le plan quantitatif et qualitatif, en 2021 pour les patients de plus de 75 ans qui se rendent en officine de ville

DIRECTEUR DE THESE : BAGHERI Haleh

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de santé, département des sciences pharmaceutiques de Toulouse, le 14 Décembre 2022.

RESUME en français

Les statines sont une classe médicamenteuse largement prescrite en France. Leur utilisation chez les personnes âgées de plus de 75 ans en prévention cardiovasculaire secondaire est recommandée. En prévention primaire, l'utilisation des statines au sein de cette population fait débat de part un manque de données sur le bénéfice. Après avoir déterminé l'état actuel des prescriptions de statines chez les patients de plus de 75 ans, l'objectif principal de cette étude était de déterminer le profil de prescription des statines chez ces patients qui se présentaient dans une officine de ville. Dans un second temps, l'objectif était de vérifier la conformité des prescriptions avec les recommandations. Le taux d'exposition aux statines était de 41,2% pour un âge moyen de 83,6 ans (\pm 5,5 ans). Pour 57,2% des prescriptions, l'indication était en prévention secondaire, contre 39,0% en prévention primaire. La prescription d'atorvastatine et de rosuvastatine en prévention secondaire représentait 39,6% des prescriptions de statines et constitue la principale cause identifiable de prescriptions hors recommandations dans notre étude. Une sensibilisation des prescripteurs pourrait être bénéfique afin de réduire ces prescriptions non conformes à l'AMM des statines. La dé-prescription des statines chez les plus de 75 ans en prévention primaire doit faire l'objet d'études supplémentaires afin d'évaluer la balance bénéfice/risque de leur maintien.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

MOTS-CLES : Statines – Prévention cardiovasculaire – Prévention primaire – Prévention secondaire – Personnes âgées de plus de 75 ans.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III - Paul Sabatier
Département des sciences pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 Toulouse cedex 9