



HAL
open science

Étude en médecine générale : poursuite de la prescription de statines chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés dans les Landes en 2014

Thibault Duchesne

► **To cite this version:**

Thibault Duchesne. Étude en médecine générale : poursuite de la prescription de statines chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés dans les Landes en 2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01188073

HAL Id: dumas-01188073

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01188073>

Submitted on 28 Aug 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

le 21 mai 2015 à Bordeaux

Par Thibault DUCHESNE

Né le 26 janvier 1984 à Mont Saint Aignan

**ETUDE EN MEDECINE GENERALE: POURSUITE DE LA
PRESCRIPTION DE STATINES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 80
ANS INSTITUTIONNALISES DANS LES LANDES EN 2014.**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Paul MEILLON

Jury

**Madame le Professeur Nathalie SALLES
Monsieur le Professeur Bernard GAY
Monsieur le Professeur Jean Philippe JOSEPH
Madame le Docteur Thalie TRAISSAC
Monsieur le Docteur Michel FARINA**

**Présidente du jury
Juge
Juge et Rapporteur
Juge
Juge**

REMERCIEMENTS A TOUS LES MEMBRES DU JURY

Madame Le Professeur Nathalie SALLES

Professeur universitaire

Chef de service du secteur Nord de l'hôpital Xavier Arnoz et de l'équipe mobile de gériatrie

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et apprécie l'intérêt que vous avez manifesté pour mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements, de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

Monsieur le Professeur Bernard GAY

Professeur universitaire

Médecin généraliste libéral

Directeur du Département de Médecine Générale

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail, et apprécie l'intérêt que vous manifestez pour mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements, de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

Monsieur Le Professeur Jean-Philippe JOSEPH

Professeur associé au Département de Médecine Générale

Coordinateur du DES de Médecine Générale

Médecin généraliste libéral

Merci d'avoir accepté d'être présent pour ma thèse, d'avoir effectué ce travail de relecture et de me faire l'honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements, de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

Madame Le Docteur Thalie TRAISSAC

Praticien Hospitalier

Unité de Gériatrie Aiguë à l'Hôpital Saint-André

Merci d'avoir accepté de participer au jury, et de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de ma profonde considération et de mes sentiments les meilleurs.

Monsieur Le Docteur Michel FARINA

Médecin généraliste libéral

Merci d'avoir accepté également de participer au jury, et de me faire l'honneur de juger ce travail. Un grand merci pour m'avoir fait confiance et confié tes patients à la sortie de mon internat, pour ton accueil et ta grande générosité, mais aussi pour m'avoir conforté dans mes choix.

Monsieur Le Docteur Paul MEILLON

Médecin Généraliste libéral

Enseignant pour la Commission Pédagogique Locale de Mont-de-Marsan

Merci infiniment d'avoir accepté tout naturellement de diriger ce travail et de le juger, d'avoir consacré beaucoup de temps aux relectures. Merci pour votre disponibilité et réactivité, pour m'avoir conseillé tout au long de ce travail, pour vos remarques pertinentes et vos encouragements.

A ma famille..

A Adeline,

Dix années passées à tes côtés.. Merci pour ce que nous partageons chaque jour. Aimer n'est pas se regarder l'un l'autre, mais regarder ensemble dans la même direction, et il nous reste beaucoup de choses à construire ensemble. Je t'aime.

A mes parents: merci pour votre amour, merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé dans les moments difficiles et aussi d'avoir su résister à l'envie de me dire tout arrêter parfois. Merci de m'avoir transmis ce que l'on nomme dans notre métier l'empathie.

A ma petite soeur Mathilde, je t'aime et serais toujours là pour toi.

A mon petit frère Vivien et Sophie, je t'aime et admire ce que tu entreprends, monter un cabinet avec toi serait la plus belle chose qui puisse nous arriver.

A mes grands-parents Françoise et Jacques Duchesne, ton départ brutal a été une grande souffrance, je t'ai fait la promesse de garder les yeux ouverts pour que d'autres VIOXX® soient surveillés.

A mes grands-parents Denise et Roland Grout, tu aurais été très fier d'imprimer ce travail pour ton petit-fils aujourd'hui.

A Chantal, Dominique, Caroline, Cédric, Valérie, Romane, Maëlys, pour toutes ces absences en famille les week end de garde mais c'est toujours un vrai bonheur lorsque nous nous retrouvons tous ensemble.

A Jean-Yves, Michèle et Eloïse qui sera plus vite qu'elle ne l'imagine une super infirmière.

A Léon, pour ta présence réconfortante tout au long de ce travail.

A mes amis..

A mes amis d'externat Ben et Eric, Greg et Cindy, Simon, Alix et Adrien, Sarah et Mathias, Solène, les alpinistes Mathilde et Cyril, Celine et Nico, nos aventuriers préférés Falex et Delphine, Céline et Pierre, les globetrotteurs Christophe et Mélanie, Cindy et Adel, Clément et Soazig, Chloé et Julien, Laure, Audrey, Nadia, Fanny.

A mes amis d'internat Nadège, Julien, Aurélien, Sandrine, Gary, Mouky et Annabelle, Farid et Marielle, Arnaud, Charlotte, Laure, Fanny, Cécilia, Mélanie, Judith, Laurent, Sophie et Rabia, Sandra.

A mes amis d'ailleurs Anthony, l'équipe des belges Marco, David, Electro. Bastien, Damien.

A toutes les personnes qui ont compté pour moi..

A tous le service de neurologie de l'hôpital Pellegrin, qui m'a accueilli au CHU en premier semestre mais aussi fait découvrir Bordeaux. Merci au Pr Igor Sibon et au Pr Bruno Brochet pour le partage de leurs connaissances et leur bienveillance, au Dr Pauline Renou pour ta confiance aux urgences, au Dr Anne-Cécile Wielanek pour tes encouragements ma première semaine d'interne. A mes co-internes Cécile Dulau et Alexandre, Stéphanie Cubizolle et Pierre-Michel Ambert, Camille Ferré, Mathilde Poly, Fanny.

A tous les service des Urgences de Mont-de-Marsan, médecins, infirmières, Laurent, Nicolas, Hélène, Isabelle, aides-soignants, manipulateurs radio, secrétaires pour toutes ces gardes de 24 heures passées avec vous.

A toute l'équipe de cardiologie du CH de Pau et aux Dr Gérard Estrade, Dr Nicolas Delarche, Dr Jean-François Rivière, Dr Hugues Bader, Dr Raphaël Lasserre.

A tous les médecins généralistes qui m'ont transmis le métier et qui ont compté pour moi: Dr Daniel Falcinelli, Dr Gérard Perrier, Dr Laurent Quessard, Dr Maryse Garrabos, Dr Valérie Degenne, Dr Xavier Pécastaing, Dr Jean Mamert, Dr Benoit Massé, Dr Michel Bertin, Dr Jean-Michel Bonnemaizon, Dr Philippe Labarthe-Pon, Dr Annie Petit.

Merci à Géraldine et Alizée, pour votre générosité et votre bonne humeur, pour nous avoir accueilli pendant tous ces remplacements. Bon vent à tous les trois.

Merci aux secrétaires des cabinets médicaux Mireille, Claudine, Nathalie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	8
-------------------------------------	----------

INTRODUCTION	9
---------------------------	----------

PREMIERE PARTIE: CONTEXTE ET SYNTHESE DES CONNAISSANCES

<u>I. LES DYSLIPIDEMIES</u>	10
------------------------------------------	-----------

A. RAPPELS SUR LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES ET L'ATHEROGENESE	10
--------------------------------------------------------------------------------	-----------

1) Métabolisme des lipoprotéines.....	10
---------------------------------------	----

2) L'athérogénèse: rôle délétère de l'accumulation du LDL-cholestérol.....	11
----------------------------------------------------------------------------	----

B. ETIOLOGIES DES DYSLIPIDEMIES	13
----------------------------------------------	-----------

1) Les dyslipidémies secondaires: à éliminer en priorité.....	13
---------------------------------------------------------------	----

2) Les dyslipidémies primaires ou primitives. Dépistage et prise en charge en médecine générale des hypercholestérolémies familiales.....	14
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

C. LE DIAGNOSTIC D'UNE DYSLIPIDEMIE	17
--------------------------------------------------	-----------

1) Modalités de réalisation et indications du bilan lipidique (d'après les recommandations AFSSAPS 2005).....	17
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

2) Intérêt du dosage des apolipoprotéine A1 et B (d'après les recommandations HAS 2008).....	18
----------------------------------------------------------------------------------------------	----

3) Les éléments à rechercher à l'interrogatoire.....	19
------------------------------------------------------	----

4) L'examen clinique du patient dyslipidémique.....	19
-----------------------------------------------------	----

5) Les examens complémentaires à réaliser.....	20
------------------------------------------------	----

D. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS DYSLIPIDEMIQUES	22
-------------------------------------------------------------------------------	-----------

1) Estimation du risque cardiovasculaire global.....	22
------------------------------------------------------	----

2) Les objectifs thérapeutiques en fonction du LDL-cholestérol (d'après les recommandations AFSSAPS 2005 et ESC 2011)	25
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

3) Les recommandations américaines ACC/AHA de 2013: une autre approche du traitement des dyslipidémies.....	27
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

4) Le traitement du patient dyslipidémique.....	29
-------------------------------------------------	----

E. PARTICULARITES DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE CHEZ LE SUJET AGE	34
--------------------------------------------------------------------------------------	-----------

II. LES STATINES OU INHIBITEURS DE L'HMG-COA REDUCTASE.....	35
A. HISTOIRE DE LA DECOUVERTE DES STATINES.....	35
B. MECANISME D'ACTION DES STATINES.....	38
1) Effet hypocholestérolémiant des statines.....	38
2) Effets pléiotropes des statines.....	39
C. PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES STATINES.....	41
1) Eléments à prendre en compte lors de la prescription d'une statine.....	41
2) Différences pharmacologiques entre les statines.....	42
3) Les interactions médicamenteuses possibles avec les statines.....	42
4) La surveillance des effets indésirables des statines en médecine générale.....	44
D. LE COUT ACTUEL DES STATINES EN FRANCE.....	47
1) Le coût actuel des statines à l'échelle individuelle.....	47
2) Le coût actuel des statines à l'échelle française et mondiale.....	48
E. ETUDES DISPONIBLES SUR LES STATINES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 80 ANS.....	51
1) L'étude PROSPER en prévention primo-secondaire.....	51
2) L'étude JUPITER en prévention primaire.....	54
3) La méta-analyse d'AFILALO en prévention secondaire chez le patient coronarien âgé de 65 à 92 ans.....	60
4) Conclusions des études disponibles chez le sujet âgé.....	61
F. PARTICULARITES DE LA PERSONNE AGEE DE PLUS DE 80 ANS DYSLIPIDEMIQUE RETROUVEES DANS LES ETUDES.....	63
G. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE NON MEDICAMENTEUSE APRES 80 ANS: REGIME ALIMENTAIRE- ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE.....	68

DEUXIEME PARTIE: ETUDE EN MEDECINE GENERALE. POURSUITE DE LA PRESCRIPTION DE STATINES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 80 ANS INSTITUTIONALISES DANS LES LANDES EN 2014.

<u>I. OBJECTIFS DE L'ETUDE</u>	73
<u>II. MATERIELS ET METHODES</u>	74
A. Type d'étude.....	74
B. Critères d'inclusion.....	74
C. Réalisation.....	74
D. Recueil de données.....	74
E. Analyse.....	75
<u>III. RESULTATS</u>	76
A. Caractéristiques de la population étudiée	76
1) Etablissement d'accueil.....	76
2) Sexe et âge.....	76
3) Facteurs de risque cardiovasculaires et indice SCORE.....	77
4) Etat général par l'échelle OMS.....	80
B. Caractéristiques de la prescription actuelle de statines chez les plus de 80 ans en institution	80
1) Prescriptions de génériques et princeps.....	80
2) Indication thérapeutique en prévention primaire ou secondaire.....	81
3) Age du début de la prescription de statine.....	83
4) Type de statines prescrites pour l'ensemble des patients.....	84
5) Type de statines prescrites selon le type de prévention (primaire ou secondaire).....	86
C. Fréquence des dyslipidémies secondaires possibles chez les plus de 80 ans en institution	89
D. Fréquence des effets indésirables des statines chez les plus de 80 ans en institution	90
E. Evaluation des objectifs thérapeutiques: atteinte de la valeur cible du LDL-cholestérol	91
1) Atteinte de la valeur cible de LDL-cholestérol.....	91
2) Valeurs très basses de LDL-cholestérol: inférieures à 0,7 g/L.....	91
F. Poursuite de la prescription de statine après 80 ans en institution	96

IV. DISCUSSION..... 111

1. RESULTAT PRINCIPAL DE L'ETUDE:

Etat de la prescription actuelle et poursuite de la prescription chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés..... 111

2. RESULTATS SECONDAIRES:

Fréquence des dyslipidémies secondaires possibles.....115

Surveillance clinico-biologique des patients et situations à risque d'effets indésirables médicamenteux.....115

Obtention des objectifs de LDL-cholestérol fixés par les recommandations.....116

3. LIMITES DE L'ETUDE..... 117

4. PROPOSITIONS.....118

CONCLUSION..... 121

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 123

ANNEXES..... 126

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM: autorisation de mise sur le marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, remplaçant l'AFSSAPS depuis le 01/05/2012.

AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ATL: angioplastie trans-luminale

ATU: autorisation temporaire d'utilisation

CV: cardiovasculaire

CVD: *Cardiovascular disease*, événement cardiovasculaire

DCI: dénomination commune internationale

ECV: événement cardiovasculaire

EHPAD: établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante

ESC: Société Européenne de Cardiologie

FDA: *Food Drug Administration*

FDRCV: facteur de risque cardiovasculaire

HAS: Haute Autorité de la Santé

HDL: *high density lipoprotein*, lipoprotéine de haute densité

HTA: hypertension artérielle

IDM: infarctus du myocarde

INR: international normalized ratio

LDL: *low density lipoprotein*, lipoprotéine de basse densité

RR: risque relatif

VHC: virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

Lors de ma dernière année d'internat en médecine générale, j'ai été sensibilisé lors de mon stage en cardiologie au centre hospitalier de Pau, par le Docteur Gérard Estrade, aux particularités de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé insuffisant cardiaque, et fragile en raison de comorbidités, d'une altération de l'état général fréquente, d'un risque accru d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables médicamenteux.

Pendant les années qui suivirent, au cours des remplacements en médecine générale, principalement dans les Landes et les Pyrénées-Atlantiques, je me suis intéressé à la prescription des statines chez le sujet âgé, notamment lors de visites en établissements d'accueil pour personnes âgées dépendantes, chez des patients fragilisés et souvent polymédiqués. Je m'interrogeais alors sur l'utilité d'une statine chez certains patients dont l'état général était très altéré. Existait-il un âge limite pour la prescription des statines? La décision de poursuite ou non d'une prescription est inévitable pour le médecin généraliste.

En 2000, un rapport de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), faisait état de 12 millions de français présentant une dyslipidémie. Or, les dyslipidémies augmentent avec l'âge et une progression importante de cette population dans les décennies à venir est prévue. L'incidence de la maladie va donc augmenter. En 2005, les pathologies cardiovasculaires représentaient la deuxième cause de mortalité après le cancer, avec près de 150 000 décès par an et 29% de l'ensemble des décès.

En France, les autorités de santé s'inquiètent depuis 2008 de la hausse des prescriptions de statines, puisqu'elles représentent la première classe de médicaments en montants remboursés, avec actuellement environ 6 millions de français traités sur notre territoire, soit un peu moins de 10% de la population totale. Selon l'assurance maladie, les analyses de pratiques de prescription ont révélé un écart avec la pratique recommandée, éloignant la population traitée de la population cible initialement identifiée dans les recommandations (1). En parallèle, les prévisions démographiques laissent envisager une progression de la demande de soins dans le domaine cardiovasculaire qui pourrait se traduire, entre autres, par un accroissement de la prescription d'hypolipémiants.

Constatant un nombre élevé de prescriptions de statines chez les patients en EHPAD, et n'étant pas au fait des recommandations spécifiques à cet âge, je me suis intéressé à rechercher les recommandations, les publications d'études épidémiologiques de grande ampleur sur la prise en charge des dyslipidémies chez le patient très âgé, afin de savoir si les prescriptions en cours en 2014 concernaient bien la population ciblée par les recommandations.

Dans cet exposé, je présenterai une synthèse des connaissances actuelles avec un rappel sur les dyslipidémies, leurs étiologies, leurs diagnostic et prise en charge, les particularités à prendre en compte chez le sujet âgé, puis sur la classe médicamenteuse des statines en recherchant les études actuelles chez les patients de plus de 80 ans.

Enfin, par l'intermédiaire d'une étude détaillée, je tenterai de connaître et d'exposer en détail la prescription en cours chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés en EHPAD autour de Mont-de-Marsan, et d'évaluer si la poursuite de certaines prescriptions en cours pourrait être rediscutée dans un certain nombre de cas.

PREMIERE PARTIE: CONTEXTE ET SYNTHESE DES CONNAISSANCES

I. LES DYSLIPIDEMIES

A. RAPPELS SUR LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES ET L'ATHEROGENESE

1) Métabolisme des lipoprotéines

Les lipides sont une famille hétérogène de molécules hydrophobes indispensables au fonctionnement de l'organisme. Ils comprennent principalement: le cholestérol (composant essentiel des membranes cellulaires), les triglycérides (substrat énergétique important), les phospholipides et les acides gras libres.

Toutes ces molécules ne peuvent circuler à l'état libre dans le plasma. Elles sont véhiculées par des macromolécules spécifiques sphériques, les lipoprotéines, qui comprennent une partie centrale hydrophobe constituée de cholestérol estérifié et de triglycérides, et d'une enveloppe amphiphile associant lipides hydrophiles (cholestérol non estérifié et phospholipides) et des apolipoprotéines.

On distingue cinq classes principales de lipoprotéines impliquées dans le transport du cholestérol (figure 1):

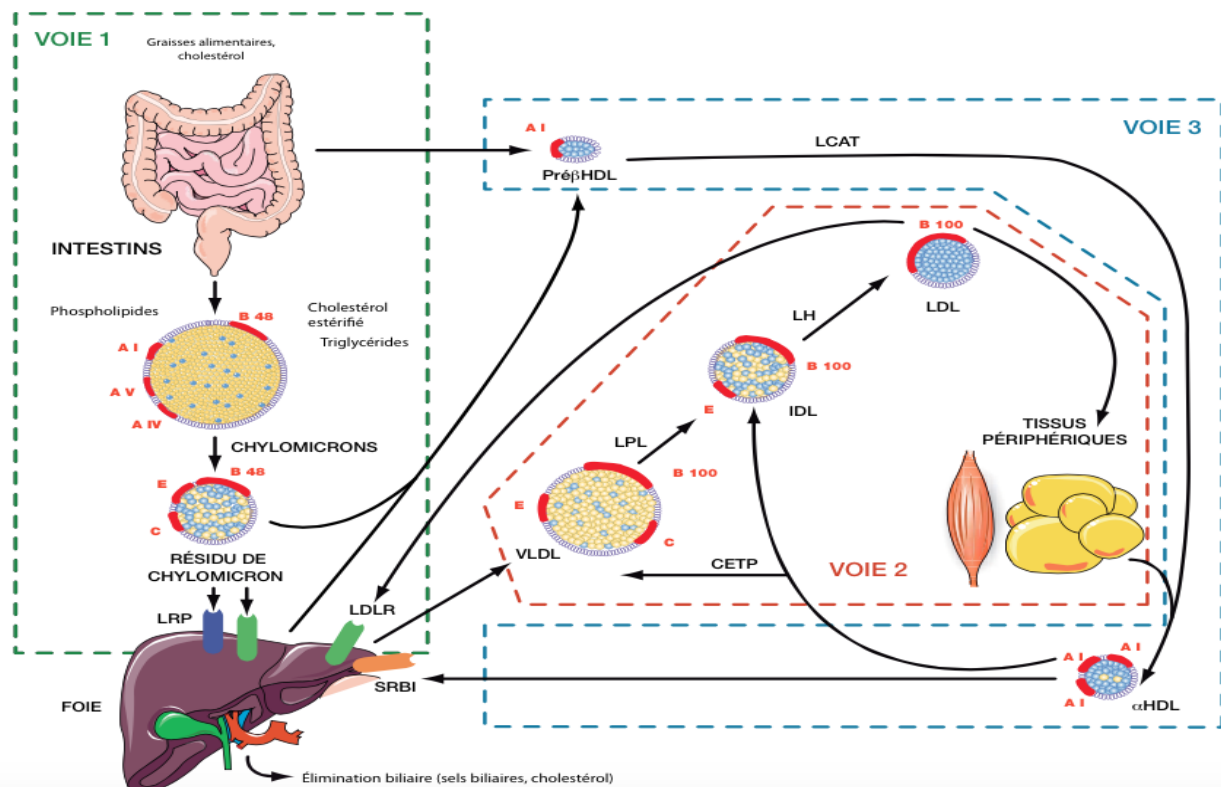


Figure 1: Schéma général du transport du cholestérol (2). Voie 1: voie entéro-hépatique. Voie 2: voie endogène d'apport aux tissus périphériques. Voie 3: voie de retour. CETP: *cholesteryl ester transfer protein*; LH: *lipase hépatique*; LCAT: *lecithine cholesterol acyl transferase*; LDLR: *LDL-récepteur*; LPL: *lipoprotein lipase*; SRB1: *scavenger receptor class B1*; LRP: *LDL-receptor related protein*.

- **les Chylomicrons** sont des particules synthétisées au niveau intestinal, qui transportent les lipides d'origine alimentaire «exogènes» vers le foie. On parle de voie entéro-hépatique.

Les acides gras à chaînes moyennes sont absorbés directement dans la veine porte, et sont dirigés vers le foie, où ils peuvent être β -oxydés.

Les acides gras à chaînes longues, après un passage lymphatique, sont libérés sous forme de chylomicrons dans la circulation sanguine. Ils subissent alors un appauvrissement en triglycérides sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), dont l'activité est régulée par les apolipoprotéines C-II (activatrice) et C-III (inhibitrice). Les acides gras libérés sont captés par les tissus périphériques (tissu adipeux et muscles), tandis que les résidus de chylomicrons, ayant perdu la majorité de leurs triglycérides, sont captés et épurés par le foie via leur fixation au récepteur aux LDL (LDL-R) ou à la LRP (LDL-R related protein).

- **Les Very Low Density Lipoprotein (VLDL), les Intermediate Density Lipoprotein (IDL), et les Low Density Lipoprotein (LDL)** ont pour rôle de transporter les lipides produits par le foie vers les tissus périphériques.

Ces différentes lipoprotéines sont impliquées en cascade dans une voie appelée «voie endogène d'apport» et ont comme apolipoprotéine majoritaire l'apoB100.

Les VLDL sont synthétisées et sécrétées par le foie, puis transformées en IDL et en LDL sous l'action respective de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique. Les LDL sont épurées de la circulation sanguine principalement par le foie via leur fixation au LDL-R, puis catabolisées en acides biliaires.

- **Les High Density Lipoprotein (HDL)** assurent le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie et son excrétion biliaire, c'est la «voie de retour».

Elles sont constituées majoritairement d'apolipoprotéines AI et AII. Le cholestérol des HDL est estérifié par la *lecithine cholesterol acyl transferase* (LCAT), qui permet la formation de particules de α HDL sphériques. Cette fonction d'épuration du cholestérol sanguin explique le rôle protecteur des HDL vis à vis de l'athérosclérose.

2) L'athérogénèse: rôle délétère de l'accumulation du LDL-cholestérol

L'augmentation du risque cardiovasculaire est principalement associée à une augmentation du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) et à une diminution de celui lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol). Dans une moindre mesure, l'augmentation des triglycérides à jeun et en période post-prandiale est également associée à une surmortalité cardiovasculaire.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'augmentation du LDL-cholestérol ont été analysés grâce à des études cinétiques à l'aide de traceurs (3): schématiquement l'augmentation de la quantité totale des LDL et du LDL-cholestérol circulant peut être liée soit à une augmentation de leur production par le foie, soit à une réduction de leur catabolisme.

En réalité, le mécanisme principalement impliqué est surtout un défaut de dégradation en relation avec une réduction du nombre des récepteurs des LDL. Par exemple, la mutation génétique responsable d'une perturbation de l'expression du gène codant pour le LDL-récepteur est responsable d'une réduction de 40 à 60% de l'épuration du LDL-cholestérol dans l'hypercholestérolémie familiale.

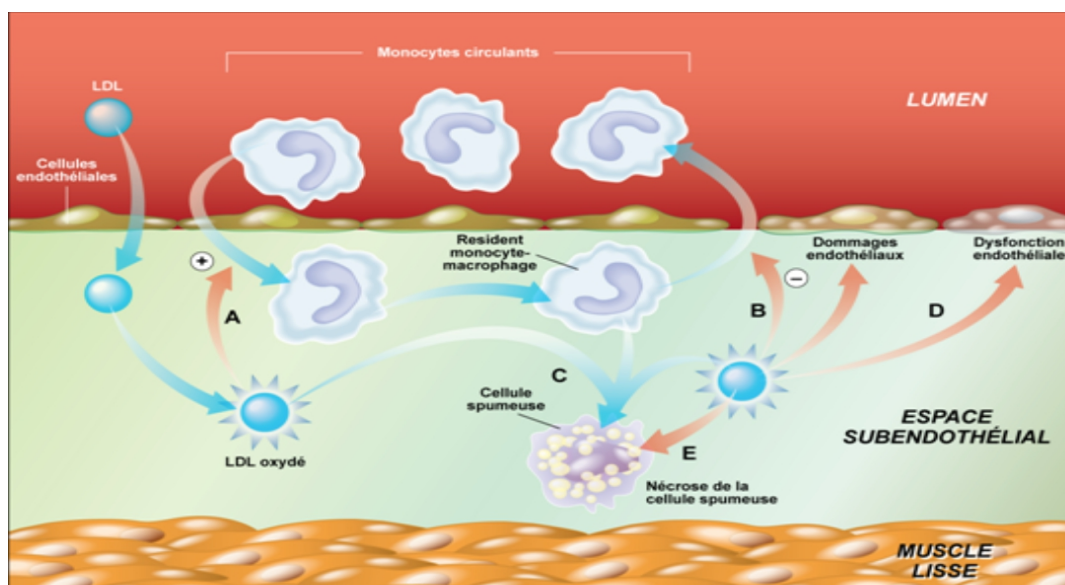
L'alimentation et les acides gras saturés agissent en réduisant l'expression du LDL-récepteur ou en modifiant la composition des LDL, altérant ainsi leur affinité avec le récepteur (4).

Une augmentation isolée de la production des LDL hépatiques est plus rare. En règle générale,

l'augmentation de la production de LDL n'est pas isolée et est associée à une augmentation de synthèse des VLDL, à l'origine de dyslipidémies mixtes associées à l'insulinorésistance. L'implication du LDL-cholestérol dans la genèse de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires est retrouvée dans les travaux de Steinberg en 1989 traitant des modifications oxydatives du LDL-cholestérol dans la genèse de la maladie athéroscléreuse (5).

Cette hypothèse est basée sur la supposition que l'oxydation représente une modification biologique analogue aux modifications chimiques découvertes par Brown et Goldstein (6) concernant les cellules spumeuses: les molécules de LDL-cholestérol oxydées contribueraient à l'athérogénèse en facilitant le recrutement de monocytes circulants dans les espaces intimaux, en inhibant la capacité des macrophages à quitter l'espace intimal, en augmentant le taux de captation de lipoprotéines menant à la formation de cellules spumeuses, et en étant cytotoxiques sur l'endothélium vasculaire conduisant à la perte de l'intégrité membranaire.

La figure ci-dessous résume l'hypothèse selon laquelle des modifications oxydatives seraient responsables de l'athérosclérose, d'après Stocker et al (7):



Dans un premier temps, le LDL est piégé dans l'espace subendothélial où il subit des modifications oxydatives par les cellules vasculaires présentes (cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, macrophages).

Les LDL oxydés entraînent les modifications suivantes:

A: elles stimulent l'attraction des monocytes dans l'espace subendothélial

B: elles empêchent la sortie des monocytes de l'espace subendothélial

C: elles participent à la formation des cellules spumeuses en étant phagocytées par les monocytes-macrophages

D: elles participent à la dysfonction endothéliale, et favorisent l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1 et ICAM) par les cellules endothéliales

E: l'accumulation de LDL oxydés est finalement responsable de la nécrose des cellules spumeuses (7,8).

Il est désormais démontré que l'oxydation de la particule de LDL-cholestérol, et par conséquent de sa partie apolipoprotéine B100, la rend susceptible d'être reconnue par le récepteur du macrophage

(9).

Plusieurs études indiquent que le stress oxydant est une caractéristique retrouvée pour plusieurs facteurs de risque de l'athérosclérose tels que le diabète (10), l'hypertension artérielle (11, 12) et le tabagisme (13).

De plus, il est maintenant bien établi que le stress oxydant est une conséquence secondaire importante de l'inflammation. Le processus inflammatoire est modulé par les activités de plusieurs familles d'enzymes incluant les cyclo-oxygénases, les lipo-oxygénases et les peroxydases. Toutes ces enzymes ont des capacités catalytiques capables de produire des radicaux libres (14), et de nombreuses données lient les événements oxydatifs à cette réaction inflammatoire chronique et à la pathogénèse des maladies cardiovasculaires.

Dans un deuxième temps, les cellules spumeuses s'accumulent dans l'intima et s'organisent en amas dans le sous endothélium pour donner des stries lipidiques. Les lipides d'abord intracellulaires deviennent extracellulaires, et se regroupent pour former un amas nommé centre lipidique. Celui-ci est recouvert par une chape fibreuse constituée par de la matrice extracellulaire et des cellules musculaires lisses provenant de la média. Cette migration des cellules musculaires lisses est favorisée par l'activation des plaquettes (sécrétion de PDGF: platelet derived growth factor) présentes dans l'espace sous endothélial. Les cellules musculaires lisses deviennent alors «sécrétantes» et synthétisent des facteurs de croissance et de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes).

L'évolution d'une lésion d'athérosclérose est le plus souvent progressive sur de nombreuses années, et peut être compliquée par un accident aigü avec ou sans traduction clinique: rupture de plaque et formation d'un thrombus par activation plaquettaire, hémorragies intra-plaques, embolies de cholestérol, ruptures artérielles.

B. ETIOLOGIES DES DYSLIPIDEMIES

1) Les dyslipidémies secondaires: à éliminer en priorité

De nombreuses pathologies sont susceptibles de perturber le métabolisme lipidique et doivent systématiquement être recherchées en premier lieu par le praticien avant de conclure au caractère primaire d'une dyslipidémie.

En cas de dyslipidémie secondaire, les traitements hypolipémiants peuvent en effet s'avérer inutiles voire dangereux alors que le traitement étiologique, primordial, améliore le profil lipidique.

Les causes d'hypercholestérolémie secondaire à rechercher sont:

- **la iatrogénicité:** les corticoïdes, oestroprogestatifs et traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, certains antioestrogènes (tamoxifène, torémifène, fluvestrant), les antihypertenseurs notamment les β bloquants non cardioselectifs, les diurétiques thiazidiques, les rétinoïdes (isotrétinoïne et alitrétinoïne), les immunosuppresseurs (ciclosporine et tacrolimus, tocilizumab, ou le dénozumab utilisé dans l'ostéoporose), les antirétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse du VIH, inhibiteurs de protéase du VIH) ou l'interféron α (pegylé ou non), certains neuroleptiques (olanzapine), un antifongique (fluconazole), certains hypoglycémisants (pioglitazone et rosiglitazone), certains anticancéreux (bexarothène, mitotane, capécitabine, temsirolimus)

- le diabète déséquilibré (intérêt de l'HBA1c)
- les endocrinopathies sévères en particulier hypothyroïdie et hypercorticisme
- les affections rénales, insuffisance rénale et syndrome néphrotique
- les affections hépato-biliaires liées à la cholestase et la consommation excessive d'alcool
- la grossesse

2) Les dyslipidémies primaires ou primitives

Elles constituent une pathologie fréquente puisqu'elles concernent 2% de la population générale en France, et environ 4% de la population occidentale âgée de plus de 30 ans.

Il existe plusieurs classifications permettant de distinguer différents profils de dyslipidémies primitives. La classification de Frederickson repose sur les données de l'électrophorèse des lipoprotéines plasmatiques et comprend six phénotypes. La classification française simplifiée de De Gennes reprend ces phénotypes et distingue trois grands types. **Les trois dyslipidémies les plus athérogènes sont représentées par les types IIa, IIb et III de Frederickson.**

Le tableau 1 résume les caractéristiques biologiques et physiopathologiques des différentes dyslipidémies (2):

Classification de De Gennes	Classification de Frederickson	Lipoprotéines élevées de type	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Aspect du sérum à jeun	Complications	Fréquence
Hypercholestérolémies	IIa	↑ LDL	↑↑	N	Clair	Athérome +++ Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral	25 %
Hypertriglycéridémies	I	↑ chylomicron	N ou ↑	↑↑	Lactescent	Pancréatite ++	< 1 %
	IV	↑ VLDL	N ou ↑	↑↑	Opalescent	Athérome + Pancréatite +	30 %
	V	↑ chylomicron et ↑ VLDL	↑	↑↑	Lactescent	Pancréatite ++ Athérome +	5 %
Dyslipidémies mixtes	III	↑ IDL	↑↑	↑↑	Opalescent	Athérome ++	< 1 %
	IIb	↑ VLDL et ↑ LDL	↑	↑	Opalescent	Athérome ++	40 %

- Les hypercholestérolémies pures (type IIa de Frederickson)

Dans cette pathologie, un défaut moléculaire dans la voie du LDL-R est responsable d'une diminution du catabolisme du LDL-cholestérol et donc d'une élévation isolée du LDL-cholestérol plasmatique. **Elles représentent une cause d'hypercholestérolémie pure sur 20**, mais doivent être reconnues et dépistées compte tenu des conséquences cardiovasculaires prématurées.

Il existe deux formes de transmission génétique:

- **La forme monogénique** est connue sous le nom d'hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante. Elle peut être consécutive soit à une mutation affectant les gènes codant pour le LDL-R, ou à son ligand l'apoB, soit à une mutation activatrice de PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*), un inhibiteur naturel du LDL-R. En France, les mutations majoritairement retrouvées concernent les mutations du LDL-R dans 73,9% des cas, les mutations de l'ApoB et de PCSK9 ne représentent respectivement que 6,6% et 0,7% des cas. Environ 20% des cas sont liés à une anomalie

génétique non encore identifiée (2).

Dans ces trois cas, la diminution du nombre de LDL-R à la surface de l'hépatocyte provoque une augmentation de la durée de vie des LDL dans le plasma, ce qui facilite la capture par les macrophages et le développement de la plaque d'athérome.

La forme homozygote avec déficit complet en LDL-R est exceptionnelle (1 individu sur 1 million) et se traduit par la survenue de complications cardiovasculaires dès l'enfance, avec des taux de LDL-cholestérol dépassant les 5 g/L, une xanthomatose cutanéotendineuse et infiltration athéromateuse de l'aorte ascendante dès la naissance. Les complications coronaires peuvent survenir avant la fin de la première décennie et la majorité des patients décèdent avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement. Ce pronostic s'est cependant amélioré avec les épurations extracorporelles de LDL (LDL-aphérèse). Ces patients doivent être référés à des centres spécialisés.

La forme hétérozygote, plus fréquente (1 individu sur 500), seuls 50% des LDL-R sont fonctionnels, l'hypercholestérolémie est présente dès la petite enfance avec un LDLc supérieur à 1,85 g/L, le pronostic reste extrêmement sévère, les manifestations cliniques surviennent en général après 40 ans. Aux Etats-Unis, la moitié des patients de sexe masculin est victime d'infarctus avant l'âge de 50 ans (60 ans chez la femme).

- **La forme polygénique**, traditionnellement révélée par les erreurs diététiques, est la plus fréquente et touche environ 1% de la population. Son mécanisme est mal connu. On la suspecte devant l'absence d'hérédité familiale mendélienne et la présence de dépôts lipidiques extravasculaires (moins de 10% des apparentés ont un phénotype IIa contre plus de 50% dans la forme monogénique).

Dépistage et prise en charge en médecine générale des hypercholestérolémies familiales

Le dépistage et la prise en charge active de cette pathologie sont cruciaux car ils permettent d'allonger l'espérance de vie des patients d'environ 10 ans. Cette pathologie est fréquente puisqu'on estime qu'un individu sur 500 serait atteint d'hypercholestérolémie familiale à l'état hétérozygote: ainsi parmi une patientèle de 10 000 sujets, chaque médecin généraliste devrait théoriquement suivre 20 patients ayant une hypercholestérolémie familiale, répartis entre six et huit familles. Actuellement, 85% des cas d'hypercholestérolémie familiale ne seraient pas diagnostiqués.

Quand évoquer le diagnostic en médecine générale?

- **tout bilan lipidique perturbé avec une valeur de cholestérol total supérieur à 2,8 g/L et du LDL-cholestérol supérieur à 1,9 g/L** doit faire penser à une hypercholestérolémie familiale.

- **chez l'enfant de moins de 16 ans, ces valeurs peuvent être abaissées respectivement à 2,5 g/L et 1,5 g/L.**

- **les concentrations en lipoprotéine A sont fréquemment élevées** en cas d'hypercholestérolémie familiale et un dosage peut être réalisé en cas de suspicion diagnostique.

- **le diagnostic est renforcé par l'enquête familiale, devant la coexistence d'antécédents familiaux précoces**, puisque 50% des hommes porteurs d'une forme hétérozygote ont un infarctus du myocarde avant 50 ans contre 30% des femmes avant 60 ans.

- la présence de signes cliniques fait plus rarement évoquer le diagnostic: les xanthomes tendineux sont pathognomoniques et apparaissent vers l'âge de 30 ans dans les formes hétérozygotes, prédominant aux tendons d'Achille et sur les extenseurs des doigts. Les arcs cornéens et le xanthélasma sont d'autres manifestations pouvant être retrouvées.

Quelle prise en charge en médecine générale?

- devant toute suspicion d'hypercholestérolémie familiale, il faut démarrer l'enquête familiale en remettant au patient des ordonnances pour que les apparentés effectuent une exploration d'une anomalie lipidique.
- le dépistage génétique s'effectue au sein des laboratoires du réseau national des hypercholestérolémies.
- une consultation avec un médecin lipidologue est conseillée à ce stade.
- le médecin généraliste a par la suite un rôle clé dans l'adhésion et l'observance des patients à long terme, dans l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements, ainsi que dans le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

- Les hypertriglycéridémies prédominantes (types I, IV et V de Frederickson)

Leur caractère athérogène est débattu.

- **Le type I** correspond à une hypertriglycéridémie exogène dépendante des graisses avec chylomicronémie exclusive. Il s'agit d'une affection rare (1 individu sur 1 million), découverte dans l'enfance, transmise selon un mode autosomique récessif. Elle est liée à une anomalie de la lipoprotéine lipase ou à un déficit de son cofacteur, l'apolipoprotéine CII. Plus récemment, d'autres anomalies génétiques ont été identifiées: mutations de l'apolipoprotéine A-V et de GPI-HBP1 (*glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein 1*).
- **Le type IV** est défini par une élévation endogène des VLDL par augmentation de la lipogénèse hépatique. Dans 10% des cas, il s'agit d'une forme familiale autosomique dominante. La forme la plus fréquente appelée glucido-alcool-phléthorodépendante, s'observe chez des sujets obèses, diabétiques de type 2 avec un déséquilibre glycémique, et ayant une consommation excessive d'alcool.
- **Le type V** qui se traduit par une élévation des chylomicrons et des VLDL associe les caractéristiques des type I et IV.

- Les dyslipidémies mixtes (type IIb et III de Frederickson)

Le cholestérol et les triglycérides sont augmentés dans des proportions équivalentes. Elles sont souvent intriquées au syndrome métabolique.

- **Le type IIb** est une dyslipidémie fréquente qui touche 1 à 2% de la population adulte. Les modalités de transmission sont inconnues, mais on suspecte une transmission oligogénique. Les dépôts extravasculaires de cholestérol sont moins fréquents que dans le type IIa. Une

augmentation de l'apolipoprotéine B100 est fréquente. Elle est à haut risque cardiovasculaire et très dépendante des mesures diététiques.

- **Le type III aussi appelé dysbêtalipoprotéïnémie**, correspond à une mutation du gène codant pour l'apolipoprotéine E de transmission autosomique récessive pour la forme classique, se traduisant surtout par l'accumulation d'IDL dans le plasma. Cette pathologie plus rare touche 1 individu sur 10000, donne des dépôts extravasculaires de cholestérol également moins fréquents que dans le type IIa, et reste étroitement dépendante des mesures diététiques.

C. LE DIAGNOSTIC D'UNE DYSLIPIDEMIE

1) Modalités de réalisation et indications du bilan lipidique (d'après les recommandations AFSSAPS 2005) (15)

Tout bilan lipidique doit être pratiqué après 12 heures de jeûne, et à distance de toute affection aiguë.

Le cholestérol total, le HDL-cholestérol et les triglycérides sont mesurés, tandis que le LDL-cholestérol est calculé selon la formule de Friedwald, valable uniquement si les triglycérides sont inférieurs à 3,4 g/L en France, contre 4g/L aux Etats-Unis et au Royaume-Uni:

$$\text{LDL-c (g/l)} = \text{Cholestérol total (g/l)} - \text{HDL-c (g/l)} - \text{Triglycérides/5 (g/L)}$$

ou

$$\text{LDL-c (mmol/l)} = \text{Cholestérol total (mmol/l)} - \text{HDL-c (mmol/l)} - \text{Triglycérides/2,2 (mmol/L)}$$

Les facteurs de conversion de mmol/L en g/L sont: cholestérol x 0,387 et triglycérides x 0,875.

Si les Triglycérides sont $\geq 3,4\text{g/l}$, quel que soit le niveau du cholestérol total, le LDL-c ne peut être rendu par le biologiste: on est alors en présence d'une hypertriglycémie ou d'une hyperlipidémie mixte.

Entre 3,4 et 6 g/L de triglycérides, un dosage direct du LDL-cholestérol est possible, et au-dessus de 6 g/L le dosage direct du LDL-cholestérol ne peut plus être utilisé (16).

Un bilan lipidique complet, également désigné sous le terme d'EAL ou exploration d'une anomalie lipidique, doit être réalisé dans les cas suivants:

- chez les sujets à haut risque cardiovasculaire, en prévention secondaire ou dans le cadre d'une enquête familiale (dyslipidémie primitive, antécédent cardiovasculaire précoce chez un apparenté)
- chez les sujets présentant déjà un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire
- chez des sujets présentant des stigmates cliniques d'hyperlipidémie
- chez des sujets traités par un médicament pouvant induire une dyslipidémie

Le bilan lipidique est considéré comme normal en l'absence de facteurs de risques associés si le LDL-c est inférieur à 1,6 g/L, si les triglycérides sont inférieurs à 1,5g/L, et si le HDL-c est supérieur à 0,4 g/L.

En cas de normalité et en l'absence d'un risque cardiovasculaire élevé, un contrôle tous les 5 ans suffit.

En cas d'anomalie, une confirmation par un deuxième dosage est nécessaire. Si les anomalies lipidiques sont mineures et ne justifient pas un traitement, un contrôle tous les trois ans suffit, sauf chez les diabétiques de type 2 pour lesquels un bilan annuel s'impose.

En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage au-delà de 80 ans n'est pas justifiée d'après les recommandations actuelles de l'AFSSAPS de mars 2005. Les raisons de cette décision ne sont pas explicitées dans ces recommandations.

2) Intérêt du dosage des apolipoprotéines A1 et B (d'après les recommandation HAS 2008) (16):

Dans tous les cas, un dosage de ces deux molécules ne peut être prescrit qu'après analyse de l'EAL. **L'HAS a considéré qu'il n'y a pas d'utilité clinique actuellement démontrée de ce dosage dans la prise en charge des dyslipidémies courantes. Ce dosage ne conserve une utilité que dans des indications médicales très restreintes et dans une indication technique.**

Dosage de l'apolipoprotéine A1:

- **Indications médicales:**

Le dosage de l'apolipoprotéine A1 ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que **dans le cadre de maladies génétiques rares** (maladie de Tangier, dyslipidémies d'origine génétique) **ou dans des formes extrêmes de dyslipidémies complexes.**

Le dosage est alors réalisé sur prescription médicale dans le cadre de consultations spécialisées et vient en complément de l'EAL. En dehors de ces contextes, il n'y a aucun intérêt clinique actuellement démontré au dosage de l'apolipoprotéine A1.

- **Indications techniques:**

Le dosage de l'apolipoprotéine A1 doit être réalisé sur prescription médicale **si la concentration du HDL-cholestérol de l'EAL est inférieure à 0,30 g/L (0,77 mmol/L)** afin d'assurer la validité analytique du dosage du HDL-cholestérol précédemment réalisé, **ou en cas de suspicion d'interférence analytique** (immunoglobuline monoclonale, hyperbilirubinémie par exemple).

Dosage de l'apolipoprotéine B:

- **Indications médicales:**

Le dosage de l'apolipoprotéine B ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que **dans le cadre quelques maladies génétiques rares** (dyslipidémies d'origine génétique, ...) ainsi que pour des **formes extrêmes de dyslipidémies complexes.** Le dosage ne doit être réalisé que sur

prescription médicale et dans le cadre de consultations spécialisées.

Dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques, l'intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B chez les patients est suggéré ; il reste néanmoins à démontrer l'utilité de ce dosage grâce à des études cliniques adaptées ; le dosage de l'apolipoprotéine B reste donc dans le domaine de la recherche clinique dans ce contexte.

- **Indication technique:**

Le dosage de l'apolipoprotéine B ne peut être réalisé **que si la concentration en triglycérides de l'EAL est supérieure à 3,4 g/L (3,9 mmol/L).**

Face à une concentration en triglycérides de l'EAL supérieure à 3,4 g/L, le clinicien peut :

- soit traiter directement le patient afin de faire diminuer sa concentration en triglycérides en dessous du seuil de 3,4 g/L, ce qui lui permettra de connaître la concentration de LDL-cholestérol calculée après une seconde EAL et d'adapter ensuite la conduite thérapeutique ; dans cette option, un dosage d'apolipoprotéine B ou de LDL direct n'est pas nécessaire ;
- soit demander un dosage de l'apolipoprotéine B ou le dosage direct du LDL-cholestérol après cette première EAL pour obtenir une estimation de la concentration en particules pro-athérogènes.

3) Les éléments à rechercher à l'interrogatoire:

- **les antécédents familiaux de dyslipidémie** (en recueillant si possible l'âge de découverte), d'hypertension artérielle, de syndrome coronarien aigu et l'association à d'autres facteurs de risque ou maladies cardiovasculaires.
- **les antécédents personnels**, en particulier les pathologies cardiovasculaires, pancréatites aiguës ou hépatopathies.
- **les traitements en cours**, notamment ceux à l'origine de dyslipidémies iatrogènes.
- **le mode de vie** en détaillant l'alimentation, l'activité physique, la consommation éthylo-tabagique.
- **la recherche de symptômes directement liés aux anomalies lipidiques** (douleur abdominale évocatrice de pancréatite, arthralgies, douleurs tendineuses) **ou de symptômes évocateurs d'une dyslipidémie secondaire** (hypothyroïdie, cholestase, hypercorticisme).

4) L'examen clinique du patient dyslipidémique:

Il a pour but :

- **de rechercher des stigmates d'hyperlipidémie**, dont la présence dépend de la durée et de l'intensité de la dyslipidémie. La présence de dépôts extravasculaires de cholestérol est très évocateur d'une hypercholestérolémie familiale.

Hypercholestérolémie majeure

- **arc cornéen**: cercle de couleur blanchâtre à la périphérie de la cornée en regard de l'iris, banal après 50 ans
- **xanthélasma**: dépôt jaune-chamois situé à l'angle interne des paupières
- **xanthome tendineux**: nodules infiltrant le tendon, siégeant principalement sur les tendons extenseurs de la mains et le tendon d'Achille



- **xanthomes plans cutanés**: dépôts intradermiques sur les faces d'extension des membres et au niveau des plis de flexion
- **xanthomes tubéreux**: nodules jaune-orangé localisés préférentiellement aux coudes



Hypertriglycéridémie majeure

- **xanthomatose éruptive**: petites papules dont le centre est jaune, localisées souvent au niveau fessier
- **hépatomégalie stéatosique**
- **pancréatite aiguë**: le risque apparaît à une cholestérolémie de 10 g/L, et est majeur à plus de 30 g/L

Hyperlipidémie de type III (mixtes)

- **xanthome linéaire des plis palmaires**: dépôts palmaires orangés

- **d'évaluer le retentissement cardiovasculaire global**: auscultation cardiopulmonaire, signes d'insuffisance cardiaque, pouls périphériques, souffles sur les trajets vasculaires, trophicité des membres inférieurs

- **d'évaluer les autres facteurs de risque cardiovasculaires**: en mesurant le poids, la taille et l'IMC, le tour de taille (syndrome métabolique) et la pression artérielle.

5) Les examens complémentaires à réaliser:

En cas de dyslipidémie avérée, un bilan minimal orienté par la clinique doit être réalisé pour éliminer une dyslipidémie secondaire et connaître les facteurs de risque associés.

En pratique:

- **une glycémie à jeun** à la recherche d'un diabète si supérieure à 1,26g/L, hyperglycémie modérée à

jeun entre 1,10 et 1,26 g/L.

- **un dosage de l'HbA1c en cas de diabète connu**, utile pour apprécier l'importance du déséquilibre glycémique.

- **une créatininémie et une protéinurie ou bandelette urinaire** à la recherche d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale.

- **un bilan hépatique** avec transaminases, gamma-GT et phosphatases alcalines à la recherche d'une cholestase.

- **un dosage de la TSH-us** à la recherche d'une hypothyroïdie

- **un ECG de repos**, permettant de rechercher des stigmates d'ischémie myocardique, est proposée par certains auteurs, bien que les recommandations de l'AFSSAPS précisent que les explorations systématiques (ECG, ECG d'effort, imagerie carotidienne, mesure de l'épaisseur intima-média) ne sont pas justifiées chez les patients dyslipidémiques asymptomatiques, même en présence de facteurs de risque cardiovasculaire, de même que les dosages de CRP, de Lp(a) et d'homocystéinémie.

D. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS DYSLIPIDEMIQES

1) ESTIMATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL

- **Dénombrement des facteurs de risque cardiovasculaires**

C'est en prévention primaire que l'évaluation du risque aide à prendre les décisions thérapeutiques. La présence, l'importance et l'ancienneté des facteurs de risque cardiovasculaires associés à une dyslipidémie doivent être précisés et recueillis afin de définir l'objectif thérapeutique propre à chaque patient, avec une valeur cible de LDL-cholestérol à atteindre.

Les facteurs de risque cardiovasculaire à prendre en compte pour estimer le niveau global du risque cardiovasculaire d'un patient dyslipidémique sont rappelés dans les recommandations de l'AFSSAPS de 2005 (15):

- **L'âge :**
 - homme de 50 ans ou plus
 - femme de 60 ans ou plus
- **Les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :**
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin ;
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin.
- **Un tabagisme** actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- **Une hypertension artérielle** permanente traitée ou non
- **Un diabète type 2** traité ou non
- **Un HDL-cholestérol bas** $\leq 0,40\text{g/l}$ (1 mmol/l), quel que soit le sexe.

Une HDL-cholestérolémie élevée, supérieure ou égale à 0,60g/l (1,6mmol/l) est considérée comme un facteur protecteur et conduit à soustraire un facteur de risque.

L'âge et le sexe sont des facteurs de risque cardiovasculaires non modifiables, et l'on constate un décalage d'environ 10 ans chez la femme pour l'incidence des pathologies coronaires, même si l'écart tend à se réduire actuellement. Ceci est vrai pour l'ensemble des facteurs de risque, sauf pour le diabète, pour lequel le risque coronaire est voisin chez les hommes et chez les femmes. La ménopause naturelle ou chirurgicale s'accompagne d'une augmentation des concentrations du cholestérol total et du LDL-cholestérol, et d'une baisse modérée du HDL-cholestérol. Les données de l'étude Framingham montrent que, quelle que soit la tranche d'âge considérée, l'incidence des coronaropathies est nettement plus élevée chez les femmes ménopausées que chez celles qui ne le sont pas, en particulier en cas de ménopause précoce.

- **Les «autres» facteurs de risque selon l'AFSSAPS (15):**

- **l'obésité et la sédentarité:** un IMC élevé est associé dans plusieurs études prospectives à la survenue de maladies coronaires, mais cette relation disparaît lorsque sont pris en compte les autres facteurs de risque. Il existe une relation causale entre le poids et les autres facteurs de risque. Dans les études de Framingham et de Göteborg, l'obésité et la prise de poids au cours de la vie sont des facteurs de risque indépendants de la maladie cardiovasculaire. L'étude INTERHEART, large étude internationale, a apporté des arguments supplémentaires pour affirmer que l'obésité, en particulier androïde, était un facteur de risque cardiovasculaire, tout comme une activité physique régulière et un régime alimentaire riche en fruits et légumes diminuait ce risque.

- **l'uricémie:** plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'acide urique est un facteur de risque indépendant de maladie coronaire et de mortalité totale. Cependant, l'uricémie n'est peut être qu'un marqueur des altérations métaboliques responsables de la dyslipidémie et de ses complications cardiovasculaires, et aucune étude n'a démontré que la baisse de l'uricémie modifiait le risque cardiovasculaire.

- **l'hyperhomocystéinémie:** son rôle est actuellement suspecté dans le développement de l'athérosclérose, mais les deux études d'intervention menées en prévention secondaire post angioplastie par supplémentation en folates ou en vitamine B12 ont trouvé des résultats discordants.

- **les paramètres inflammatoires (fibrinogène, CRP, IL6):** le fibrinogène a été reconnu dans plusieurs études prospectives comme un facteur de risque coronaire et/ou cérébrovasculaire. Toutefois, il n'existe aucun traitement sans risque permettant de diminuer le fibrinogène, et aucune étude n'a démontré que sa diminution permettait de modifier le risque cardiovasculaire. Aucune étude d'intervention n'a démontré que la baisse isolée de ces paramètres inflammatoires était liée à une diminution des évènements.

- **la lipoprotéine A ou Lp(a):** il s'agit d'une lipoprotéine caractérisée par la présence d'une apoprotéine supplémentaire, dont la structure est proche du plasminogène. Elle est reconnue depuis quelques années comme un facteur de risque indépendant, mais il semble surtout qu'elle soit un facteur de risque supplémentaire en cas d'hypercholestérolémie sur lequel l'intervention diététique n'a que peu d'effets. La détermination de sa concentration est un élément intéressant pour situer le risque d'un patient dyslipidémique dans certains cas, chez lesquels une concentration élevée peut inciter à une correction encore plus rigoureuse de l'ensemble des facteurs de risque. Sa concentration étant génétiquement déterminée, la répétition de son dosage éventuel n'est pas nécessaire.

- **Les équations de risque: un autre moyen de calcul du risque cardiovasculaire global d'un patient.**

L'équation de risque américaine de Framingham, figure dans les recommandations américaines de prise en charge des dyslipidémies NCEP ATP III . Elle permet de prédire le risque d'infarctus du myocarde et de décès coronaires à 10 ans. En fonction des facteurs de risques présents, un risque faible (risque à 10 ans < 10% si 0 ou 1 facteur de risque), moyen (risque à 10 ans entre 10 et 20% si deux facteurs de risque ou plus), ou élevé (risque à 10 ans >20% si prévention secondaire ou risque équivalent) peut être évalué par cette équation. (Annexe 1)

L'équation SCORE, recommandée par l'ESC (European Society of Cardiology) est basée sur

un grand nombre d'études prospectives en Europe et permet de prédire le **risque de décès cardiovasculaire à 10 ans** chez un patient donné. (Annexe 2)

Cependant, l'AFSSAPS précise que ces équations n'ont pas été validées en France, mais que l'utilisation de ce type d'évaluation peut être intéressante dans le cadre d'une démarche pédagogique, pour permettre au patient de suivre l'évolution de son risque cardiovasculaire et ainsi augmenter son adhésion au traitement.

Il existe également deux autres nouveaux scores: le QRISK (*Cardiovascular Risk Score*) construit au Royaume Uni sur une étude de la cohorte issue de la base de données de recherche médicale anonymisée QResearch (1,28 millions de personnes suivies de 1995 à 2007), validé mais non encore accepté pour être utilisé en pratique. L'équation de risque tient compte de l'âge, du sexe, du statut de fumeur, des ATCD cardiovasculaires familiaux, d'un éventuel traitement antihypertenseur, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du cholestérol HDL, du code postal (aire défavorisée ou non). Le score ASSIGN (*ASSessing cardiovascular risk using SIGN*) construit sur une étude de cohorte écossaise.

- **Patients à haut risque dont l'objectif de LDL-cholestérol sera d'emblée inférieur à 1 g/L:**

Les recommandations en cours précisent bien que trois catégories de patients sont à haut risque cardiovasculaire. Leur objectif de LDL-cholestérol sera d'emblée inférieur à 1 g/L pour les recommandations françaises.

On dénombre parmi eux:

1. - Les patients ayant des antécédents :

- de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté),
- de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II).
- par extension, certains experts proposent :
 - les patients asymptomatiques avec une sténose carotidienne supérieure à 50%,
 - les patients asymptomatiques avec un IPS < 0,9, - les patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale asymptomatique et isolé, de découverte fortuite (généralement par échographie abdominale),
 - les patients ayant une ischémie coronaire silencieuse documentée.

2. Les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardiovasculaire défini par :

- une atteinte rénale (protéinurie > 300mg/24h, clairance estimée par la formule de Cockcroft <60ml/min)
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants :
 - Age: homme de 50 ans ou plus, femme de 60 ans ou plus

- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce (infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin)
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- Hypertension artérielle permanente traitée ou non
- HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
- Micro-albuminurie (> 30 mg/24 heures).

3. Les patients ayant un risque > 20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque)

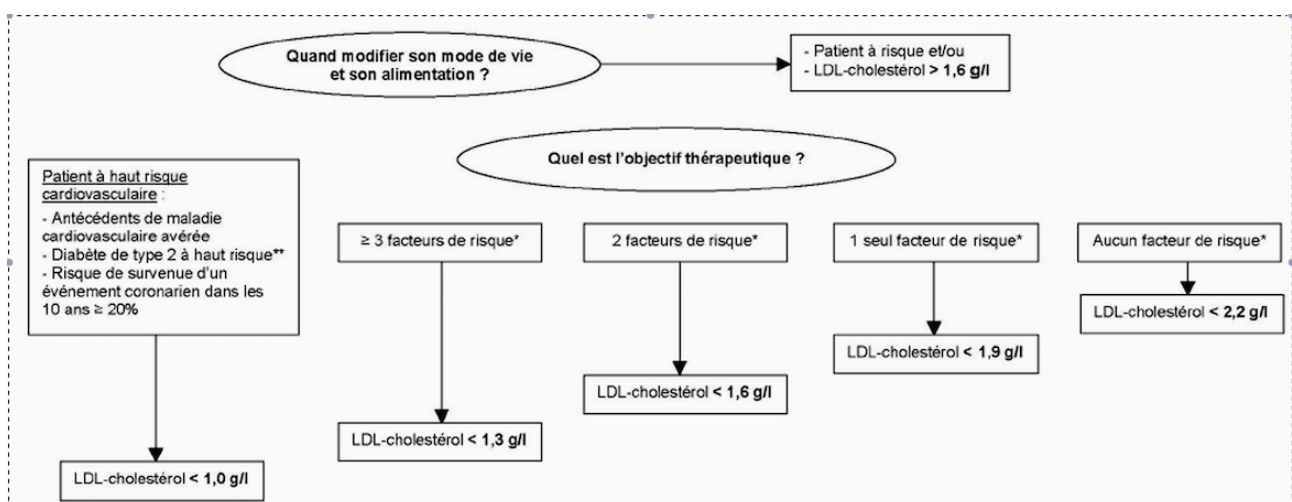
2) LES OBJECTIFS THERAPEUTIQUES EN FONCTION DU LDL-CHOLESTEROL

a) Les recommandations françaises actuelles de l'AFSSAPS de 2005:

Elles placent le LDL-cholestérol calculé comme le paramètre décisionnel du traitement des dyslipidémies. La réduction du LDL-cholestérol est l'objectif principal des thérapeutiques hypolipémiantes.

Tous les patients ayant un risque d'évènement cardiovasculaire élevé, ainsi que tous les patients ayant un LDLc supérieur à 1,60 g/L (4,1 mmol/l) doivent bénéficier en premier lieu d'un traitement diététique.

En fonction du nombre de facteurs de risque présents, l'objectif thérapeutique consiste à obtenir des concentrations inférieures à une valeur de LDLc définie ci-après:



- **en l'absence de facteur de risque**, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 2,20 g/l (5,7 mmol/l)
- **en présence d'un facteur de risque**, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
- **en présence de deux facteurs de risque**, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,60 g/l (4,1 mmol/l) ;
- **en présence de plus de deux facteurs de risque**, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1,30 g/l (3,4 mmol/l) ;
- **en prévention secondaire ou à risque équivalent**, les concentrations de LDL-cholestérol doivent être inférieures à 1 g/l (2,6 mmol/l).

b) Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2011 (17)

Elles ont été publiées plus récemment et abaissent l'objectif de LDL-cholestérol à 0,7 g/l ou une baisse d'au moins 50% de la valeur initiale de LDL cholestérol si l'objectif ne peut être atteint chez les patients à très haut risque vasculaire, et prennent en compte l'apolipoprotéine B lorsque le calcul du LDL cholestérol est impossible, comme le montre le tableau 2:

Tableau 2: Recommandations européennes (ESC/EAS) pour la cible du LDL-cholestérol

Population	Objectif de LDL-cholestérol en g/L (mmol/L)	Objectif apoB (g/L) *
Très haut risque cardiovasculaire - Prévention secondaire - Diabète de type 2 ou de type 1 avec complications dégénératives (micro albuminurie) - Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min) - Indice SCORE $\geq 10\%$	< 0,7 g/L (1,8 mmol/L) et/ou $\geq 50\%$ de baisse du LDL-cholestérol quand l'objectif ne peut être atteint	apoB < 0,8 g/L
Haut risque cardiovasculaire - Facteur de risque CV prépondérant: hypercholestérolémie familiale, hypertension artérielle sévère - Indice SCORE $\geq 5\%$ et < 10%	< 1,0 g/L (2,5 mmol/L)	apoB < 1,0 g/L
Risque cardiovasculaire modéré - Indice SCORE > 1% et $\leq 5\%$	< 1,15 g/L (3,0 mmol/L)	

* quand le calcul du LDL-cholestérol est impossible (hypertriglycémie > 4 g/L).

Apo: apolipoprotéine; CV: cardio-vasculaire; EAS: European Atherosclerosis Society; ESC: European Society of Cardiology.

3) LES RECOMMANDATIONS AMERICAINES ACC/AHA DE 2013 (18): UNE AUTRE APPROCHE DANS LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDEMIES

Les dernières recommandations américaines sur la prise en charge des dyslipidémies développées par l'*American College of Cardiology* (ACC) et l'*American Heart Association* (AHA), ont étonné et soulevé de nombreuses questions par leurs différences avec les recommandations européennes de l'ESC. Elles ont, entre autres, éradiqué la nécessité de «cible» de LDL-cholestérol à atteindre en fonction du niveau de risque cardiovasculaire, en proposant une **stratégie basée sur l'intensité de la réduction relative du LDL-cholestérol**.

Les recommandations européennes et américaines partagent deux principes qui fondent toute prise en charge médicamenteuse actuelle des dyslipidémies: tout d'abord l'importance de donner la priorité aux interventions médicamenteuses pour les patients qui présentent les plus hauts risques cardiovasculaires, ainsi que l'importance de réduire, en priorité, le LDL-cholestérol tant en prévention primaire que secondaire par la prescription en première ligne des statines.

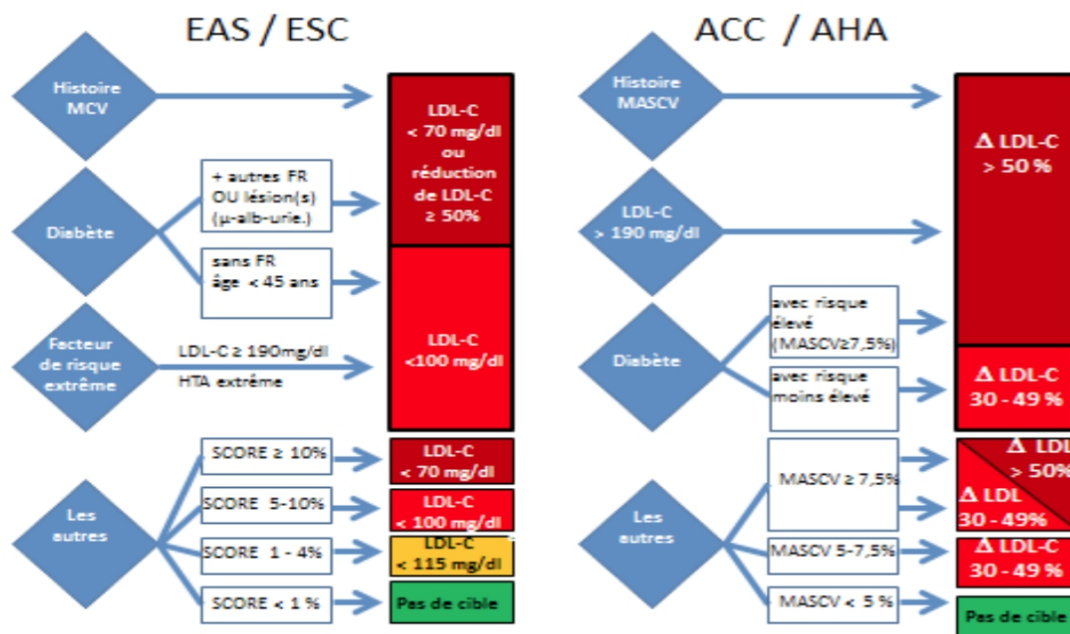
Les trois différences majeures apportées par les recommandations américaines sont les suivantes:

1/ Une stratification du risque différente.

Notre pratique habituelle, basée sur les recommandations françaises et européennes, est de catégoriser nos patients selon quatre niveaux de risque progressifs pour lesquels les objectifs thérapeutiques s'intensifient progressivement d'un niveau à l'autre. La priorité est donnée aux patients avec une histoire de maladie cardiovasculaire clinique, aux individus présentant une hypercholestérolémie sévère, aux diabétiques, et aux patients cumulant de multiples facteurs de risque.

Contrairement aux recommandations européennes, dans les recommandations américaines de l'ACC/AHA, les quatre niveaux de risque disparaissent et l'algorithme de sélection des patients est différent, répartis en quatre groupes de patients:

- 1. les patients ayant une histoire personnelle de maladie athérosclérotique cardiovasculaire (MASCV)**
- 2. les patients ayant des taux extrêmes de LDL-cholestérol (supérieur à 1,90 g/l)**
- 3. les patients diabétiques, âgés de 40 à 75 ans, avec un taux de LDL-cholestérol entre 0,7 et 1,89 g/l sans MASCV clinique**
- 4. les patients sans MASCV clinique ou sans diabète, avec un taux de LDL-cholestérol entre 0,7 et 1,89 g/l et un risque de MASCV clinique estimé supérieur ou égal à 7,5% à 10 ans d'après l'équation «*Pooled Cohort Equations*» (correspondant environ à un risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans de 2,5% selon l'indice SCORE)**



2/ Une quantification de la réduction du LDL-cholestérol différente.

Les nouveaux guidelines américains ne font plus aucune recommandations quant à une «cible» à atteindre de taux de LDL-cholestérol, mais donnent des indications sur l'intensité relative de la réduction du LDL-c selon une partition des statines et leurs dosages en deux classes: les statines de grande puissance, capables d'atteindre au moins 50% de réduction de LDL-cholestérol (rosuvastatine 20 mg ou atorvastatine 80 mg), et les statines de puissance modérée capables d'atteindre 30% à 49% de réduction du LDL-cholestérol. La proposition est de prescrire des «réductions relatives» du taux de LDL-cholestérol en fonction de son taux initial et/ou du groupe plus ou moins à risque de patients. L'argumentation pour ce changement de stratégie est basée sur le fait que les études cliniques d'intervention n'ont jamais examiné l'efficacité d'une cible mais seulement l'efficacité d'une réduction du LDL-cholestérol.

3/ Une prédiction du risque cardiovasculaire en prévention primaire différente.

Les récentes recommandations américaines proposent un nouveau modèle d'estimation du risque cardiovasculaire, différent du modèle de Framingham (qui estimait le risque coronarien fatal et non fatal à 10 ans) et du modèle SCORE européen (qui estime le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans).

Cette équation, établie à partir de données épidémiologiques de grandes cohortes américaines, appelée «Pooled Cohort Equations» calcule spécifiquement, selon le sexe et l'ethnie, le risque à 10 ans de «maladies athérosclérotiques cardiovasculaires» ou «MASCV» (incluant donc aussi les AVC d'origine ischémique) à partir de 6 variables: âge (de 40 à 79 ans), cholestérol total et HDL, pression artérielle systolique (incluant un statut traité ou non traité), présence d'un diabète et tabagisme. Elle intègre donc le diabète, mais ne tient pas compte de l'histoire familiale de maladies cardiovasculaires précoces, du taux de triglycérides, du tour de taille ou de l'indice de masse corporelle et des habitudes de vie.

Les recommandations françaises et européennes seraient actuellement toujours privilégiées, car tout d'abord l'évaluation du risque cardiovasculaire en prévention primaire par le calcul du risque SCORE serait mieux adapté à notre population. La population française est épidémiologiquement différente de la population américaine.

Ensuite, cette stratégie du «grand risque ou grand LDL, forte statine, petit risque et petit LDL, faible statine» ne serait pas moins risquée ni moins coûteuse. Le risque d'une telle stratégie est qu'une fois la statine choisie et prescrite, le médecin ne contrôle plus régulièrement le bilan lipidique de son patient.

D'autres questions émergent à la lecture de ces recommandations: que faire chez nos patients qui souffrent de maladie cardiovasculaire alors qu'ils ont un taux de LDL-cholestérol voisin ou même inférieur à la cible prescrite? Atteindre la cible pourrait se réaliser en ne prescrivant qu'une statine peu puissante à faible dose. Pourtant dans cette situation les guidelines américains recommandent une statine puissante quel que soit le taux de LDL-cholestérol. Les recommandations européennes prévoient dans cette situation que la cible soit abaissée à 0,5 g/l, la méta-analyse du groupe CTT ayant montré que la réduction de LDL-cholestérol et la réduction des événements cardiovasculaires restait linéaire au moins jusqu'à 0,5 g/l.

Faut-il élargir le traitement par statine en prévention primaire? Les recommandations européennes ont proposé en 2011 de considérer un traitement par statine chez les patients présentant un risque modéré (SCORE entre 1 et 5%) mais lorsque le LDL-cholestérol se maintenait supérieur à 1,15 g/l malgré les règles hygiéno-diététiques. Les recommandations américaines proposent chez les patients dont le risque est supérieur à 7,5% (soit un indice SCORE supérieur à 2,5). Certains auteurs rappellent quelques règles de prudence, comme celle d'éviter l'escalade thérapeutique, surtout chez les patients dont le risque n'est pas très élevé, et d'évaluer le bénéfice réel en terme de réduction du risque absolu.

4) LE TRAITEMENT DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE

La prise en charge nutritionnelle du patient dyslipidémique

Le traitement diététique bien mené peut permettre d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas, mais nécessite une motivation suffisante du patient et du prescripteur. La modification du régime alimentaire a pour but essentiellement la diminution de la consommation des graisses d'origine animale et des acides gras saturés, et la correction pondérale.

Quatre catégories de mesures peuvent être mises en place:

- 1. une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale),** au profit des acides gras mono ou poly-insaturés.
- 2. une augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3** (poissons).
- 3. une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels** (fruits, légumes et produits céréaliers).
- 4. une limitation du cholestérol alimentaire,** voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

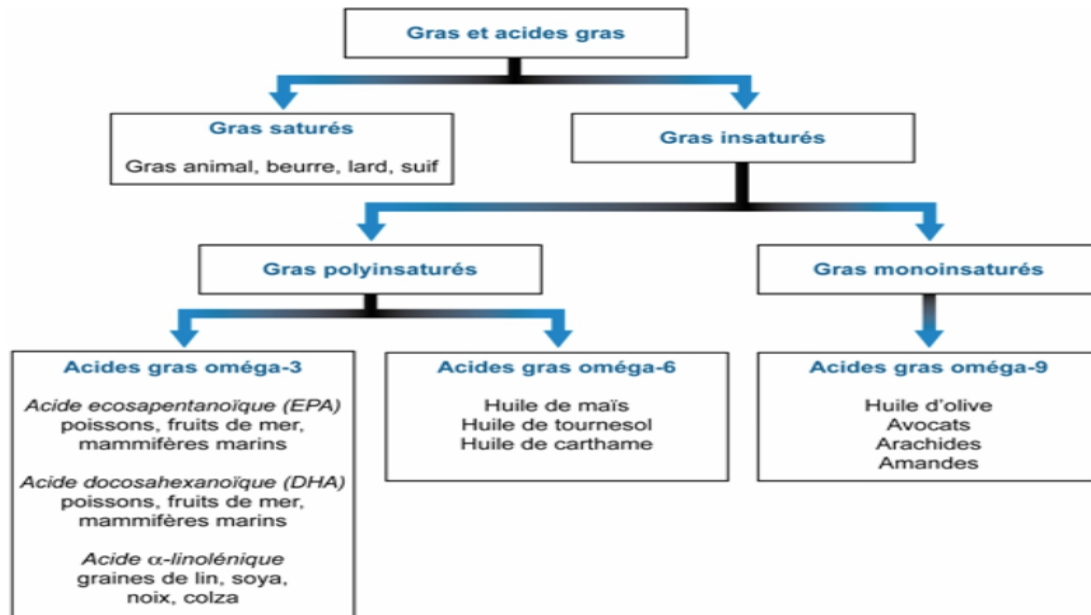
A ces recommandations, s'ajoute la nécessité de **limiter la consommation d'alcool, de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive.**

Le traitement diététique est proposé à tous les patients qui n'ont pas une concentration optimale,

correspondant à l'objectif thérapeutique déterminé en fonction des facteurs de risque présents. Il sera poursuivi le plus longtemps possible.

Les recommandations nutritionnelles entraînant une baisse du cholestérol (AFSSAPS 2005) (15) :

Les acides gras: Il est important de distinguer les différents types d'acides gras, ainsi que leurs principales sources alimentaires afin de conseiller un patient dyslipidémique sur le plan alimentaire.



L'objectif principal est la diminution des apports en graisses saturées: beurre, fromages, viandes grasses, charcuteries.

Les graisses insaturées entraînant une diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol sont donc autorisées dans le régime des patients hypercholestérolémiques. Les acides gras polyinsaturés (huiles de tournesol, maïs, colza, noix) et monoinsaturées (huiles d'olives) doivent être privilégiées.

Les apports lipidiques ne doivent pas dépasser 30% de la ration calorique.

Le cholestérol alimentaire:

S'il représente une très faible proportion du cholestérol total présent dans l'organisme, le cholestérol alimentaire joue un rôle qualitatif important: il existe une relation entre la concentration sanguine de cholestérol et la consommation alimentaire en cholestérol.

Il convient de diminuer le cholestérol alimentaire autour de 300 mg/j. Celui-ci se trouve surtout dans le jaune d'oeuf, le beurre, les abats à la concentration de 150 à 2000 mg pour 100 g. Les viandes, la charcuterie, les laitages non écrémés contiennent environ 70 à 110 mg de cholestérol pour 100 g de produit.

Néanmoins, il faut retenir que l'influence du cholestérol alimentaire est variable selon les individus et reste le plus souvent nettement inférieur à celle des graisses saturées.

Les fibres et glucides alimentaires:

L'apport glucidique doit compenser la réduction calorique liée à la restriction lipidique, et les glucides complexes (fibres alimentaires, amidon) seront préférés aux sucres raffinés (saccharose, fructose). Les apports totaux doivent atteindre 50-55% de la ration calorique totale. L'apport de certaines fibres alimentaires de l'ordre de 20 à 50 g/jour (son d'avoine, gomme guar, fibres de soja) peut améliorer le profil lipidique.

Les fruits et légumes sont des sources importantes de vitamines et de fibres alimentaires contribuant à la diminution de l'index glycémique, mais leur apport doit cependant être contrôlé dans les hypertriglycémies car le fructose stimule la synthèse des triglycérides.

Autres mesures:

Les produits enrichis en stérols végétaux (margarines, spécialités laitières) ayant l'agrément de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments, à la dose de 2g par jour de stérols végétaux diminueraient le LDL-cholestérol d'environ 10%. Il existe d'autres approches par l'utilisation de soja ou de fibres (psyllium, bêta glucan..).

Ces approches sont complexes en pratiques et justifient un avis spécialisé. Aucune des ces mesures n'a été testée dans des essais d'intervention évaluant le degré d'athérosclérose ou les événements cliniques.

Les recommandations nutritionnelles qui ont fait leur preuve en prévention cardiovasculaire (AFSSAPS 2005):

Les huiles de poisson:

Les huiles de poisson provenant des mers froides ont des propriétés hypotriglycémiantes car riches en DHA (acide docosahexanoïque) et EPA (acide écosapentanoïque). Elles diminuent les triglycérides plasmatiques, et à un moindre degré le HDL-cholestérol.

Une consommation régulière de poisson (2 à 3 fois par semaine) est recommandée.

Vitamines et suppléments vitaminiques:

La consommation de suppléments vitaminiques n'apporte pas d'avantages pour le contrôle des niveaux des lipoprotéines et la protection cardiovasculaire.

L'alcool:

La consommation optimale est comprise entre 10 et 30 g d'alcool par jour chez l'homme et 10 à 20 g par jour chez la femme. La diminution de la mortalité coronaire est la principale cause de réduction de la mortalité. En revanche, la consommation aiguë est associée à un risque accru de mort subite et d'accident cérébrovasculaire. L'apport d'alcool doit être contrôlé dans les hypertriglycémies, l'hypertension artérielle et le surpoids.

Le sel:

Le sel n'a pas d'influence sur les lipides plasmatiques, mais il influence les niveaux de pression

artérielle.

Le contrôle du poids:

La recherche d'un poids satisfaisant est un objectif prioritaire dans les dyslipidémies, particulièrement dans les formes mixtes et dans l'hypertriglycéridémie isolée.

L'indice de masse corporelle ou IMC (poids/taille²) devrait demeurer, si possible, inférieur à 25 kg/m² chez les patients dyslipidémiques. La diminution du poids s'accompagne généralement d'une diminution modérée de la cholestérolémie et d'une diminution plus franche de la triglycéridémie. Chez le patient obèse, l'amaigrissement s'accompagne d'une augmentation de la concentration de HDL cholestérol circulant.

- La perte de poids est obtenue en diminuant les apports caloriques et en augmentant l'activité physique.
- La diminution des apports caloriques est concentrée sur les aliments de haute densité énergétique, tels que les lipides alimentaires (9kcal/g) et l'alcool (7kcal/g).
- La diminution des graisses saturées, d'origine animale, est la cible privilégiée en raison de ses effets sur le profil lipoprotéique.
- Les apports lipidiques devront être, si possible, entre 30 et 35% de l'apport énergétique total.
- L'activité physique doit être adaptée à l'état physiologique du patient, et notamment à son degré de surcharge pondérale. Elle facilite la perte de poids et le maintien après amaigrissement.
- Une perte de poids de 10% en 6 mois est un objectif réaliste. Lorsque la perte de poids est achevée, l'objectif devient le maintien d'un poids stable. Pour cela, les aliments riches en lipides devront être remplacés par des légumes, des fruits et des produits céréaliers.

Traitement diététique du patient dyslipidémique en pratique:

L'hypercholestérolémie justifie, dans un premier temps, une intervention diététique. Cette intervention diététique s'applique également aux sujets âgés, en prenant certaines précautions liées au statut nutritionnel à cet âge.

Il est conseillé aux patients hypercholestérolémiques:

- **de remplacer le beurre** par des huiles végétales (mono et poly-insaturées essentielles), par des margarines "molles" qui ne sont pas en emballage papier (car saturées) ou par des produits enrichis en stérols végétaux,
- **d'éviter la charcuterie**, à l'exception du jambon maigre,
- **de privilégier le poisson** aux dépens de la viande,
- **de limiter la consommation des produits laitiers les plus riches en graisses**,
- **de ne pas consommer plus de deux œufs par semaine**,
- **d'assurer un apport suffisant en fibres, en privilégiant la consommation de fruits, de légumes, de pain, céréales et de féculents ;**
- **la consommation d'alcool est acceptable (< 30 g/j)**. Toutefois l'apport d'alcool doit être contrôlé dans les hypertriglycéridémies et le surpoids.

Il est important de ne pas créer de déséquilibre alimentaire notamment en calcium.

Le traitement médicamenteux des dyslipidémies

En prévention primaire, l'instauration d'un traitement hypolipémiant ne s'effectue que si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après trois mois d'un régime adapté et bien conduit. La poursuite du régime diététique est indispensable.

En prévention secondaire, le traitement hypolipémiant médicamenteux est d'emblée associé au régime diététique et à la correction des autres facteurs de risque associés (sédentarité, tabagisme, surpoids...).

Les hypolipémiants ont pour propriété d'abaisser les concentrations sanguines du cholestérol total, du LDL-cholestérol et/ou des triglycérides, et d'augmenter la concentration sanguine du HDL-cholestérol.

E. PARTICULARITES DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE CHEZ LE PATIENT AGE DE PLUS DE 80 ANS

Les recommandations de l'AFSSAPS précisent qu'après 80 ans, l'analyse des cohortes épidémiologiques montre que le rôle du cholestérol, probablement en interaction avec de nombreux autres facteurs, n'apparaît plus dans la prédiction de la mortalité cardiovasculaire.

Les possibilités d'extrapolation des résultats obtenus chez les plus jeunes sont limités après 80 ans. En effet, l'importance de la co-morbidité à partir de cet âge entraîne une grande hétérogénéité de la population sur le plan de l'état de santé global. De plus, la cholestérolémie à cet âge, pouvant être influencée par de nombreux facteurs, en particulier nutritionnels, n'est peut-être pas le reflet de la cholestérolémie des patients tout au long de leur vie.

Les recommandations actuelles précisent que chez les patients de plus de 80 ans:

- **les critères justifiant la prolongation du traitement en prévention primaire sont :**
 - **le cumul de facteurs de risque,**
 - **l'absence de co-morbidité,**
 - **une bonne tolérance du traitement.**
- **L'initiation du traitement n'est pas recommandée après 80 ans en prévention primaire.**
- **Aucune étude n'ayant inclus de patients de plus de 80-82 ans, la prescription de statines en prévention secondaire après 80 ans, doit se discuter au cas par cas, en fonction de l'importance des comorbidités, de l'augmentation du risque iatrogène, ou en cas d'espérance de vie inférieure à 2 ans.**

2. LES STATINES OU INHIBITEURS DE L'HMG-COA REDUCTASE

A. HISTOIRE DE LA DECOUVERTE DES STATINES

Avant l'avènement des statines

Durant les années 1950-1960, plusieurs hypocholestérolémiants étaient au cœur des recherches cliniques avant l'avènement des statines:

- **l'acide nicotinique**, provoquant principalement une vasodilatation périphérique et réduisant la synthèse des lipoprotéines, avec en contrepartie des effets secondaires à type de rash, troubles gastro-intestinaux, hyperuricémie, hyperglycémie et troubles hépatiques.

- **la cholestyramine**, une résine échangeuse d'ions empêchant la réabsorption des acides biliaires dans la lumière digestive et augmentant leur élimination fécale. En conséquence, la synthèse des acides biliaires est nettement stimulée, conduisant à un besoin accru de cholestérol et de l'activité de l'HMG-CoA réductase hépatique. En dépit de son efficacité, ce séquestrant des acides biliaires n'est pas l'hypolipémiant idéal, et n'est pas bien toléré par l'ensemble des patients.

- **le clofibrate** et ses dérivés étaient très utilisés dans le monde, leur effet majeur est de diminuer les VLDL, mais avec un effet minime sur le LDL-cholestérol chez la plupart des patients. Beaucoup de zones d'ombre sur leur action biochimique et le risque d'adipolyse par stimulation de la lipoprotéine lipase sont relatés.

- **la néomycine**, utilisée alors surtout chez les patients atteints de dyslipidémies familiales, agissant en précipitant le cholestérol dans la lumière intestinale et empêchant de ce fait son absorption. L'administration à long terme est limitée par ses effets secondaires, principalement nausées et diarrhées.

- **les phytostérols**, interférant avec l'absorption du cholestérol au niveau du tractus intestinal, n'ayant pas d'efficacité sur le VLDL, et variable sur le LDL.

- **le triparanol**, inhibant la synthèse du cholestérol à l'étape finale de sa synthèse et augmentant la synthèse des autres stérols, a été retiré du marché en 1962 en raison de ses effets secondaires incluant des cataractes.

- **la D-thyroxine**, l'isomère de la L-thyroxine, a fait l'objet d'une étude chez l'homme en eu- ou hypothyroïdie avec coronaropathie avérée en 1977 (Coronary Drug Project). En dépit d'une efficacité sur la baisse du LDL-cholestérol, l'étude a été interrompue en raison d'une augmentation de la mortalité par arythmie, angor et infarctus multiples.

- **les oestrogènes** ont été un temps étudiés, mais non poursuivis en raison des effets féminisants chez l'homme, et de l'accroissement des VLDL et triglycérides.

En réalité jusque dans les années 1970, aucune des molécules disponibles et testées ne pouvait être considérée comme un hypolipémiant idéal.

La découverte des statines

La découverte et le développement des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, ou statines, reviennent à deux chercheurs japonais, les docteurs Akira Endo et son associé Masao Kuroda, dont les travaux ont été publiés en 1992 dans le *Journal of Lipid Research* pour le laboratoire Sankyo (19). Cette découverte provient de la bactériologie fondamentale: partant du constat que le risque d'évènement coronarien augmentait progressivement avec le taux sanguin de cholestérol, et particulièrement le LDL-cholestérol, Akira Endo a travaillé de 1966 à 1968 sur les «antibiotiques» que fabriquent les champignons pour détruire les bactéries. En effet, pour former leurs parois, les bactéries fabriquent du mévalonate, qui est chez l'homme le précurseur du cholestérol.

Il pensait alors qu'un inhibiteur fongique de la synthèse du mévalonate par les bactéries devrait bloquer aussi celle du cholestérol. Il espérait que supprimer la synthèse de novo du cholestérol, en inhibant cette enzyme, pourrait réduire le taux plasmatique de cholestérol chez l'homme.

Durant plusieurs années, il a analysé 6000 souches de champignons et bactéries, et a isolé finalement en 1976 une molécule dérivée d'un champignon, le *Penicillium citrinum*, ayant contaminé un échantillon de riz d'un vendeur à la sauvette de Kyoto. Il baptise cette molécule la **mévastatine** (aussi appelée ML-236B ou compactine). Cette molécule multicyclique à 6 carbones, avec une chaîne latérale très proche du mévalonate, stoppe par compétition l'action de l'HMG-CoA réductase et la synthèse du mévalonate et de tous ses dérivés dont le cholestérol.

L'étude chez l'animal est d'abord un échec sur le rat, puis une réussite chez la poule, le chien et le singe. En 1977, les résultats chez l'homme montrent un effondrement des taux plasmatiques de cholestérol total et LDL-cholestérol chez 5 patients atteints d'hypercholestérolémies familiales. Mais la molécule provoque aussi des lymphomes chez le chien, et l'équipe est contrainte d'abandonner ses recherches, la molécule ne sera jamais commercialisée.

La course pharmaceutique aux nouvelles statines

Après cette découverte en 1976, la communauté scientifique internationale s'est agitée pour le développement d'analogues de la mévastatine, et trois molécules ont rapidement fait leur apparition:

C'est d'abord le laboratoire Merck qui découvre la **lovastatine** en 1978, quasi identique à la mévastatine, isolée d'*Aspergillus terreus*. Elle sera approuvée par l'U.S. Food and Drug Administration en 1987 après plusieurs essais cliniques américains dans l'hypercholestérolémie familiale.

En 1988, le laboratoire MSD lance la **simvastatine** (ZOCOR®), très proche de la lovastatine.

En 1989, le laboratoire Sankyo dérive alors de la mévastatine la **pravastatine**, qui sera rachetée par le laboratoire BMS (ELISOR®).

Dans son article, Akira Endo publie l'effet de ces molécules sur la baisse du LDL-cholestérol, qui paraissait similaire pour la lovastatine et pravastatine, et environ le double pour la simvastatine. La mévastatine paraissait moins active que la lovastatine et la pravastatine. Cependant, les effets de ces médicaments sur les taux de cholestérol et lipoprotéines sanguins semblaient similaires lorsque administrés à dose équivalente (19). Les études réalisées publiaient une baisse de 15 à 30% du cholestérol total, et 20 à 40% du LDL-cholestérol plasmatique (20).

Les statines furent alors considérées comme agents hypolipémiants sûrs, aucun effet secondaire majeur n'ayant été rapporté. Les études pour démontrer les effets bénéfiques des statines dans les accidents coronariens commençaient à apparaître, et les études de grande ampleur visant à démontrer un possible rôle en prévention primaire de l'athérogenèse coronarienne étaient lancées. Lors de la publication de leur article sur la découverte et le développement des statines en 1992, le nombre de patients utilisant ces molécules avoisinait déjà plus d'un million de personnes.

L'explosion du marché des statines

Les prescriptions restaient encore limitées pour ces trois molécules, jusqu'à la publication en 1994 de l'étude 4S «Scandinavian Simvastatin Survival Study» (21), essai clinique de grande ampleur réalisé en Suède montrant un bénéfice du traitement chez les patients coronariens. Le marché des statines explose alors et chaque laboratoire tente alors de conquérir une part du marché mondial.

En 1990, c'est d'abord le laboratoire Bayer qui lance la **cérivastatine** sur le sol américain, et 1998 en France sous le nom commercial de STALTOR® et CHOLSTAT®. Mais la molécule est retirée du marché trois ans plus tard en août 2001 par l'AFSSAPS, alors qu'environ 500 000 patients étaient traités en France, en raison d'effets secondaires graves, après transmission par le laboratoire Bayer de ses données de pharmacovigilance essentiellement américaines par la Food Drug Administration (31 décès par rhabdomyolyses sévères avec insuffisance rénale aiguë, dont 12 liés à la prise concomitante de gemfibrozil) (22).

En 1995, le laboratoire Novartis lance la **fluvastatine** (LESCOL®).

En 1997, le laboratoire Pfizer l'**atorvastatine** (TAHOR®).

En 2003, la dernière statine est commercialisée par le laboratoire Astra-Zeneca, la **rosuvastatine** (CRESTOR®).

Il existe, en plus des sept statines commercialisées, trois associations disponibles sur le marché français: le CADUET® de Pfizer en association avec un inhibiteur calcique, le PRAVADUAL® de BMS en association avec l'aspirine, et l'INEGY® de MSD avec l'ézétimibe. Le PRAVADUAL® a été retiré du marché français en juillet 2014 par le laboratoire BMS.

Les laboratoires français n'ont inventé aucune statine, mais les vendent sous licence:

- Sanofi commercialise depuis 1989 la simvastatine (ZOCOR® de MSD), rebaptisée LODALES®, ainsi que la pravastatine (ELISOR® de BMS) rebaptisée VASTEN®.
- Pierre Fabre commercialise depuis 1995 la fluvastatine (LESCOL® de Novartis), rebaptisée FRACTAL®.

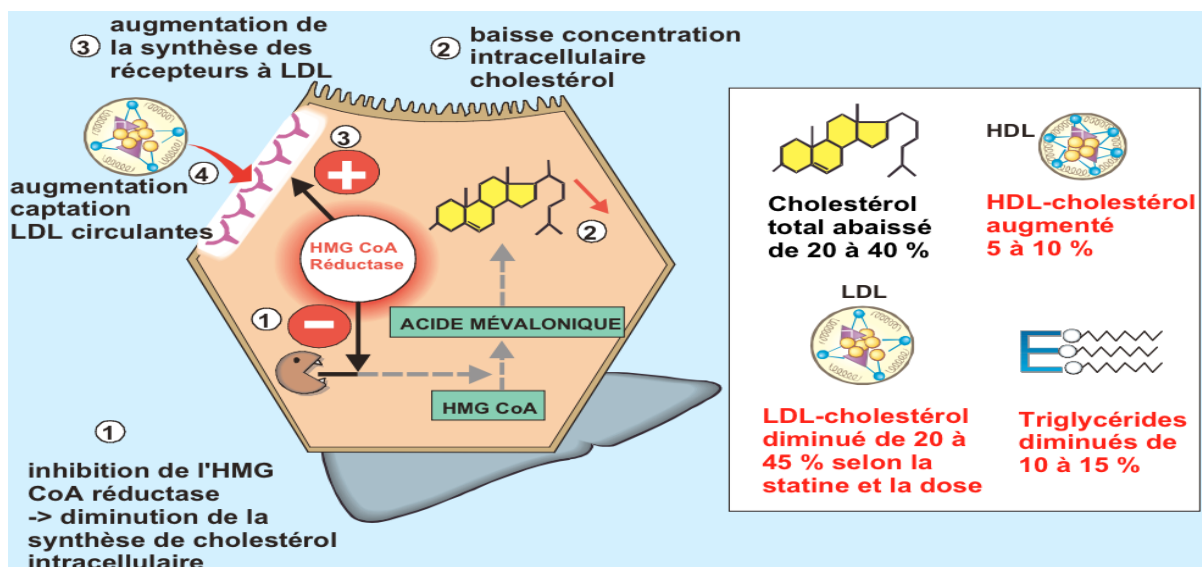
La Haute Autorité de Santé a formulé dans sa commission de transparence du 8 juin 2011 un refus pour l'inscription à la sécurité sociale et aux collectivités pour la pitavastatine (TROLISE®) du laboratoire Bouchara-Recordati pour service médical rendu insuffisant, tout comme la pitavastatine du laboratoire Merck-Serono (LIPPIZA®). Les discussions ayant amené à ce refus ont porté sur le besoin thérapeutique actuellement couvert, la démonstration de l'effet de la pitavastatine qui n'est pas du même ordre pour les trois statines prises comme comparateur (simvastatine, atorvastatine, pravastatine), l'absence de données versus rosuvastatine et atorvastatine à fortes doses, la méthodologie des études (courte durée, faible nombre de patients, titration forcée), l'absence de démonstration d'efficacité sur la morbi-mortalité, le délai écoulé entre la première mise sur le marché et le démarrage d'une étude de morbi-mortalité encore en cours.

B. MECANISMES D'ACTION DES STATINES

1) EFFET HYPOCHOLESTEROLEMIANT DES STATINES

L'HMG-CoA réductase est l'enzyme clé de la synthèse cellulaire du cholestérol. En inhibant spécifiquement, et de façon réversible, l'activité de l'HMG-CoA réductase, les statines diminuent la synthèse du cholestérol, principalement au niveau hépatocytaire, et stimulent la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL, entraînant une diminution du LDL-cholestérol circulant. Le blocage de l'HMG-CoA réductase provoque également une diminution de diverses substances dont le mévalonate, qui pourrait être impliqué dans la survenue de certaines manifestations indésirables.

Le mode d'action des statines est résumé ci-dessous:



L'efficacité des statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie et la prévention des accidents cardiovasculaires semble passer essentiellement par leur action sur la baisse LDL-cholestérol circulant.

D'après les recommandations de l'AFSSAPS en cours (15), la diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol est dépendante de la dose administrée. Un doublement de la dose entraîne une diminution supplémentaire moyenne du LDL-cholestérol de 6%, avec une réduction totale pouvant atteindre, voire excéder 50%. Il existe cependant une variabilité interindividuelle qui peut s'expliquer au moins en partie, par les capacités de synthèse hépatique et d'absorption intestinale du cholestérol, différentes d'une personne à l'autre.

Les statines augmentent modestement le taux de HDL-cholestérol (environ 5%), mais cet effet favorable peut être perdu à fortes doses comme montré avec l'atorvastatine. Elles diminuent de 10 à 15% les triglycérides.

Les données les plus récentes concernant l'efficacité des statines en population générale sont issues de la méta-analyse CTT (23), parue dans le Lancet en 2010, compilant les données individuelles de plus de 170 000 patients issus de 26 grands essais randomisés (21 essais statine versus placebo, 5 essais comparant statine à forte dose versus dose standard). Les résultats montraient qu'une réduction de 1 mmol/L (0,38 g/L) du LDL-cholestérol était associée à une baisse significative du risque relatif d'événements cardio-vasculaires majeurs de 22%.

Ce lien était retrouvé dans des proportions comparables quels que soient l'âge, le sexe, l'IMC, la pression artérielle, le HDL-cholestérol ou la clairance de la créatinine, ainsi que dans tous les sous-groupes identifiés (prévention primaire, prévention secondaire, fumeurs ou non, diabétiques ou non). **Un bénéfice comparable était retrouvé quel que soit le niveau initial du LDL-cholestérol, et chaque baisse de 1 mmol/L du LDL-cholestérol s'accompagnait d'une diminution du risque relatif de la mortalité totale (-10%), des infarctus du myocarde fatals (-20%), et non-fatals (-27%), des gestes de revascularisation coronarienne (-25%) et des AVC ischémiques (-21%).**

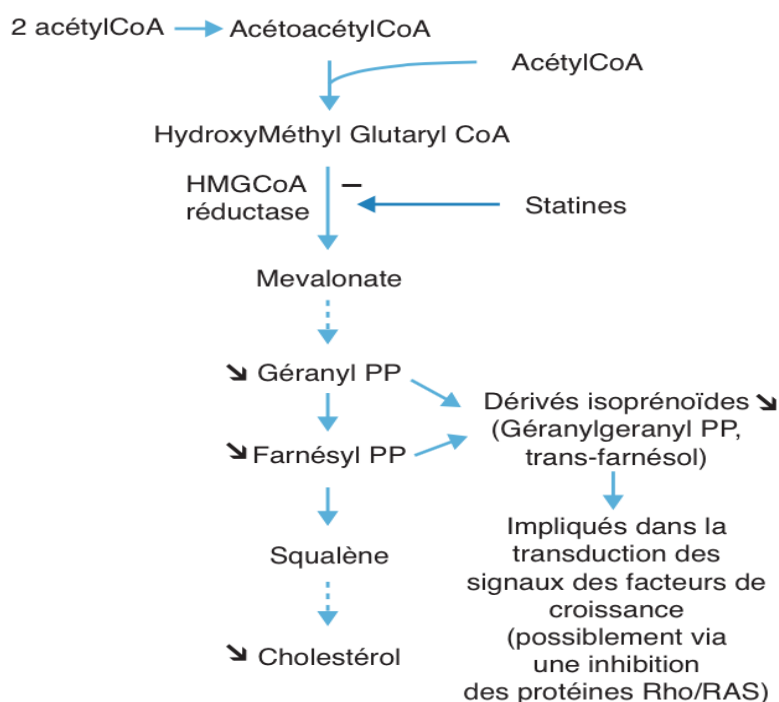
Chez l'insuffisant rénal, les statines offriraient une protection significative chez les personnes non encore dialysées, mais pas chez les patients dialysés d'après une méta-analyse (24), parue en 2009 regroupant les données de 25017 patients issus de 26 essais thérapeutiques, avec chez l'insuffisant rénal non-dialysé une diminution du risque relatif pour la mortalité cardiovasculaire (-20%) et la mortalité totale (-19%).

2) EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES

Des actions indépendantes de la baisse du LDL-cholestérol plasmatique sont parfois mises en avant pour rendre compte de l'effet favorable des statines sur l'athérosclérose, appelées «effets pléiotropes». Il a été observé sous statine une amélioration de la fonction endothéliale, et in vitro, une réduction de la prolifération de cellules musculaires lisses, de la thrombose, une promotion de la fibrinolyse et des effets positifs sur la stabilisation de la plaque d'athérome (25).

L'inhibition de l'HMGC_oA réductase par les statines a pour effet majeur une diminution de la production intracellulaire de cholestérol, mais s'accompagne d'une réduction de dérivés intermédiaires isoprénoïdes (farnésylpyrophosphate, géranylgeranyl pyrophosphate) qui modifient l'expression de protéines (telles Rho et RAS GTPase) ayant un rôle dans la signalisation de facteurs de croissance cellulaires et le stress oxydatif (25).

Une partie des effets pléiotropes des statines pourrait s'expliquer par la réduction des dérivés isoprénoïdes comme le montre la figure ci-dessous sur l'effet des statines sur la synthèse du cholestérol:



Effets sur la fonction endothéliale

L'administration de statines chez les sujets coronariens hypercholestérolémiques entraîne une amélioration significative de la fonction endothéliale avec pour conséquence une vasodilatation (25). Cet effet favorable est lié à une augmentation du monoxyde d'azote (NO) vasodilatateur, et une diminution de l'endothéline 1 vasoconstrictrice.

Les modifications de cette balance NO/endothéline 1 sous statines apparaissent essentiellement secondaires à la baisse du LDL-cholestérol, et l'effet de la réduction des dérivés isoprénoïdes observé in vitro n'a pas été confirmé in vivo (26).

Il a été montré que les LDL oxydées inhibaient la NO synthase, responsable de la transformation de la L-arginine en NO, et augmentait la production d'endothéline 1.

Par ailleurs, toute réduction de l'hypercholestérolémie améliore significativement la fonction endothéliale, quel que soit le moyen utilisé (statines, cholestyramine, fibrates, LDL-aphérèse). Ainsi l'effet favorable des statines sur la fonction endothéliale semble passer essentiellement par la réduction du LDL-cholestérol (26).

Effets anti-oxydants et anti-inflammatoires

Une réduction de l'oxydation des particules LDL est observée chez les patients traités par statines. Cependant, il est difficile de savoir s'il s'agit d'un effet direct des statines, puisque toute réduction du LDL-cholestérol entraîne une diminution de l'oxydation des LDL (26). Plusieurs effets anti-inflammatoires des statines ont, par ailleurs, été mis en évidence, telles une réduction des taux plasmatiques de CRP, une diminution de la production de cytokines (TNF α , IL-6) et de CD40 (26).

Effets sur les cellules musculaires lisses

Une diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses, attribuée à une réduction des dérivés isoprénoïdes, a été observée in vitro avec la simvastatine, la fluvastatine, la lovastatine et la cerivastatine, mais pas avec la pravastatine (26). Cependant, il n'est pas certain que ces effets observés in vitro aient une traduction clinique in vivo, dans la mesure où la dose nécessaire pour réduire de 50 % la prolifération des cellules musculaires lisses est 10 à 15 fois supérieure à celle utile pour obtenir une diminution de la synthèse du cholestérol de 50 %.

Effets sur la stabilisation de la plaque

Les statines favorisent la stabilisation de la plaque d'athérome. Ainsi, il est noté, sous statines, au sein de la plaque athéromateuse, une diminution des lipides, une réduction du nombre des cellules inflammatoires et une diminution de la production des métalloprotéases, enzymes favorisant la rupture de plaque (26). Cependant, si des effets directs des statines sur la stabilisation de la plaque sont suspects, il semble que celle-ci s'explique principalement par la réduction du cholestérol. En effet, une stabilisation de la plaque d'athérome est observée non seulement avec les statines, mais aussi lors de toute réduction du cholestérol au moyen de la diète ou sous fibrates (26).

Effets sur la thrombose et la fibrinolyse

Une réduction des facteurs de thrombose (facteur tissulaire, thromboxane A-II) est observée avec certaines statines, mais pas toutes [26, 27]. Concernant la fibrinolyse, une diminution du PAI-1 est observée après traitement par pravastatine et fluvastatine (26). D'une façon générale, si certains effets des statines sont observés sur le couple thrombose-fibrinolyse, ils apparaissent faibles (26).

En conclusion, l'analyse des différents effets pleiotropes des statines fait apparaître que nombreux sont ceux qui font intervenir la baisse du LDL-cholestérol. Par ailleurs, certains effets observés in vitro le sont avec des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques.

C. PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES STATINES

1) Eléments à prendre en compte lors de la prescription d'une statine

Les indications thérapeutiques actuelles des statines sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie, en complément d'un régime adapté et assidu. Elles ne sont pas indiquées en cas d'hypertriglycéridémies isolées. L'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine ont également l'AMM dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes.

En prévention primaire, l'AFSSAPS précise bien que le traitement hypocholestérolémiant repose dans un premier temps sur la diététique, qui doit être poursuivie le plus longtemps possible, en association au traitement médicamenteux, même si dans un deuxième temps, l'adjonction de ce dernier s'avère nécessaire.

Le traitement hypocholestérolémiant est un traitement au long cours. Il ne doit pas être interrompu, même si l'objectif thérapeutique est atteint, c'est à dire à une valeur de LDL-cholestérol inférieure à celle définie en fonction du niveau de risque du patient, même si le dosage peut être réévalué.

Le choix du médicament se fera en privilégiant les médicaments qui ont démontré leur efficacité clinique sur la mortalité cardiovasculaire et en respectant les indications et les contre-indications telles qu'elles apparaissent dans le libellé de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans la majorité des cas, une monothérapie à doses usuelles suffit à traiter les hypercholestérolémies et à atteindre les objectifs thérapeutiques en association à un régime diététique bien conduit. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint aux doses usuelles, il convient de rappeler les mesures diététiques, puis d'augmenter les posologies conformément à l'AMM du médicament, de changer de statine, ou d'associer deux hypolipémiants de deux classes différentes et complémentaires : statine et ézétimibe, statine et résine, ou fibrate et résine. Un délai suffisant entre la prise de la colestyramine et celle de l'hypocholestérolémiant qui lui est associée, devra être respecté.

Si l'association statine-fibrate est classiquement déconseillée en raison de la survenue de cas de rhabdomyolyse en particulier avec le gemfibrozil (LIPUR®), il apparaît cependant possible, à l'heure actuelle, d'utiliser cette association en cas de dyslipidémie sévère chez un patient à haut risque cardiovasculaire, non normalisée par une monothérapie, mais après avis spécialisé. Il est alors nécessaire d'exercer une surveillance clinique et biologique accrue (CPK et transaminases).

En cas d'efficacité insuffisante, l'association de plusieurs molécules hypocholestérolémiantes de même classe (deux fibrates ou deux statines par exemple) est illogique, voire dangereuse.

2) Différences pharmacologiques entre les statines

Toutes les statines partagent le même mécanisme d'action, et l'effet de classe prédomine largement en ce qui concerne l'efficacité clinique.

Cette classe est cependant hétérogène pour certaines caractéristiques pharmacologiques:

- **sur le plan pharmacodynamique, toutes les statines ne sont pas équipotentes, mg par mg, vis à vis de la diminution du LDL-cholestérol et du cholestérol total.** Les études de comparaison aboutissent à la séquence suivante par ordre d'efficacité décroissante: rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pravastatine puis fluvastatine.
- **sur le plan pharmacocinétique, toutes les statines ont une durée de vie suffisamment longue pour être administrée une fois par jour, de préférence le soir.** La principale distinction susceptible d'avoir des implications cliniques concerne le métabolisme et l'élimination des molécules, via les isoformes du cytochrome P450, et le risque d'interactions médicamenteuses qui en résulte, comme le montre le tableau ci-dessous.

DCI	Nom commercial (France)	Dosages disponibles (mg)	Hydrophilicité, lipophilicité	Métabolisme
Rosuvastatine	Crestor®	5, 10, 20	Hydrophile	CYP2C9
Atorvastatine	Tahor®	10, 20, 40, 80	Lipophile	CYP3A4
Simvastatine	Zocor®, Lodalés®	20, 40	Lipophile	CYP3A4
Pravastatine	Elisor®, Vasten®	10, 20, 40	Hydrophile	non
Fluvastatine	Lescol®, Fractal®	20, 40, LP80	Lipophile	CYP2C9

3) Les interactions médicamenteuses possibles avec les statines (28)

- Certains médicaments augmentent l'effet des statines

Les médicaments à risque d'interactions avec la simvastatine et l'atorvastatine

Le risque d'interactions médicamenteuses est le plus important avec la simvastatine et l'atorvastatine, toutes deux métabolisées par le cytochrome 3A4.

En effet, il existe un risque d'augmentation de l'effet de ces statines par les médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, diminuent le métabolisme de l'atorvastatine et de la simvastatine, et exposent à un risque d'accumulation et d'augmentation des effets dose-dépendants notamment musculaires.

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 à prendre en compte lors de traitement par simvastatine ou atorvastatine sont principalement:

- des médicaments cardiovasculaires: amiodarone (CORDARONE®), dronédarone (MULTAQ®), diltiazem (TILDIEM® et MONO-TILDIEM®), vérapamil (ISOPTINE®), ranolazine (RANEXA®).
- des antibiotiques: l'acide fusidique, la plupart des macrolides sauf la spiramycine.
- des imidazolés: fluconazole (TRIFLUCAN®), itraconazole (SPORANOX®), kétoconazole (KETODERM®), miconazole (DAKTARIN®), posaconazole (NOXAFIL®), voriconazole (VFEND®)
- un antiparasitaire: triclabendazole (EGATEN®) utilisé dans la distomatose
- des antirétroviraux: atazanavir (REYATAZ®), darunavir (PREZISTA®), délavirdine (RESCRIPTOR®) en ATU, fosamprénavir (TELZIR®), indanavir (CRIXIVAN®), nelfinavir (VIRACEPT®), ritonavir (NORVIR®), tipranavir (APTIVUS®).
- des antiviraux: bocéprévir (VICTRELIS®), télaprévir (INCIVO®) dans le VHC
- un antihistaminique: cimétidine (TAGAMET®)
- des anticancéreux: imatinib (GLIVEC®), lapatinib (TYVERB®), nilotinib (TASIGNA®), pazopanib (VOTRIENT®), éribuline (HALAVEN®)
- un androgène: danazol (DANATROL®) utilisé dans l'endométriose
- un antiandrogène: bicalutamide (CASODEX®)
- des antiémétiques: aprépitant (EMEND®) et fosaprépitant (IVEMEND®)
- des antiépileptiques: stiripentol (DIACOMIT®), lacosamide (VIMPAT®)
- un antiagrégant plaquettaire: ticagrélor (BRILIQUE®)
- le jus de pamplemousse
- un antidépresseur: fluoxétine (PROZAC®)

Si l'association de simvastatine ou d'atorvastatine avec l'une de ces molécules est envisagée, mieux vaut avertir le patient et choisir une alternative, ou bien choisir une statine qui n'est pas métabolisée par cette isoenzyme.

Les médicaments à risque d'interactions avec la fluvastatine et la rosuvastatine

Ces deux molécules étant métabolisées par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450, les inhibiteurs de cette isoenzyme augmentent leurs effets.

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C9 à prendre en compte lors de traitement par fluvastatine ou rosuvastatine sont principalement:

- un antihistaminique: cimétidine (TAGAMET®)

- des imidazolés: fluconazole (TRIFLUCAN®), miconazole (DAKTARIN®), voriconazole (VFEND®)
- des antidépresseurs: fluoxétine (PROZAC®), fluvoxamine (FLOXIFRAL®)
- un antiparkinsonien: entacapone (COMTAN®)
- un antiagrégant plaquettaire: clopidogrel (PLAVIX®)
- des anticancéreux: imatinib (GLIVEC®), sorafenib (NEXAVAR®)
- des antirétroviraux: ritonavir (NORVIR®), étravirine (INTELENCE®)
- un antiparasitaire: triclabendazole (EGATEN®)
- un médicament utilisé dans les troubles de l'érection: sildénafil (VIAGRA®)
- un immunosuppresseur: léflunomide (ARAVA®) utilisé en rhumatologie
- un médicament utilisé dans la mucoviscidose: ivacaftor (KALYDECO®)

Les médicaments à risque d'interaction avec la pravastatine

La pravastatine, n'étant pas ou peu métabolisée par le cytochrome P450, fait donc prévoir peu d'interactions d'ordre pharmacocinétique. Elle doit être préférée en cas de polymédication et chez les patients greffés.

Un antirétroviral utilisé dans l'infection à VIH1, le darunavir (PREZISTA®) augmente les concentrations plasmatiques de pravastatine.

- **Les statines augmentent l'effet d'autres médicaments**

Les antivitamine K:

Associer statine et antivitamine K expose à des augmentations de l'INR et à des saignements. Mieux vaut informer le patient de surveiller l'INR lors de l'introduction, d'un changement de dose ou de l'arrêt de la statine.

La digoxine:

L'atorvastatine augmente modérément la digoxinémie.

Le glibenclamide (DAONIL®):

La fluvastatine et la simvastatine exposent à une accumulation de glibenclamide et de ses effets dose-dépendant, notamment les hypoglycémies.

4) La surveillance des effets indésirables des statines en médecine générale

Si le profil de tolérance et de sécurité des statines est considéré comme bon, les manifestations indésirables le plus fréquemment rapportées sont des altérations des bilans hépatiques et les plaintes musculaires.

Elles sont dépendantes de la dose administrée, et peuvent être favorisées par des interactions

médicamenteuses, des prédispositions génétiques et/ou des maladies associées.

- **La surveillance hépatique: les transaminases**

La surveillance des paramètres de tolérance biologique hépatique est particulièrement recommandée la première année d'un traitement par statine, la majorité des manifestations d'intolérance clinique survenant au cours de celle-ci.

L'augmentation des transaminases surviendrait chez moins de 5% des patients traités. L'arrêt du traitement est justifié en cas d'augmentation des ASAT ou ALAT supérieure à trois fois la normale de façon persistante, c'est à dire contrôlée à un mois.

- **La surveillance musculaire: créatine phosphokinases ou CPK**

Les plaintes musculaires concerneraient 7 à 25% des patients. Elles comprennent myalgies, myopathies (élévation des CPK, un taux de cinq fois la limite supérieure doit faire interrompre le traitement), et exceptionnelles rhabdomyolyses (myoglobininurie avec insuffisance rénale).

Le risque d'atteinte musculaire sous statines augmente avec la dose de statine prescrite (29), ainsi que lors d'interactions avec d'autres molécules utilisant la voie du cytochrome P450 (30).

Une consommation élevée d'alcool est un facteur d'atteinte musculaire chez les patients prenant une statine.

Une étude rapporte également qu'il semble exister un terrain génétique à cette sensibilité musculaire, caractérisé par des mutations du gène *SLCO1B1* codant pour une protéine intervenant dans le transport hépatique des statines (31).

Un dosage des CPK avant traitement est nécessaire dans les situations à risque suivantes:

- **insuffisance rénale,**
- **hypothyroïdie,**
- **antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,**
- **abus d'alcool,**
- **antécédents personnels d'effets indésirables musculaires avec une statine ou un fibrate,**
- **âge supérieur à 70 ans** d'autant plus s'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

Tout symptôme musculaire inexpliqué sous statine doit faire pratiquer un dosage des CPK. A l'inverse, en l'absence de signes cliniques, la surveillance systématique des CPK n'a pas d'intérêt démontré.

Le 15 décembre 2011, la Food Drug Administration a publié aux Etats-Unis une alerte recommandant de **ne pas utiliser une dose supérieure à 20 mg de simvastatine lorsque elle est prescrite avec l'amiodarone** (32).

Elle a publiée une nouvelle alerte le 16 avril 2014 recommandant de **ne pas introduire la simvastatine 80 mg chez tout nouveau patient**, même ceux prenant déjà des doses inférieures de la même molécule, en raison d'un risque d'atteinte musculaire supérieur (33).

La surveillance du traitement à son début ou lors de sa modification

La surveillance de l'efficacité et de la tolérance commence entre 1 et 3 mois après le début du traitement, par une vérification de la concentration de LDL-cholestérol et le dosage des enzymes hépatiques.

Néanmoins, en cas de symptomatologie clinique évocatrice (myalgies, asthénie, ictère), les contrôles de tolérance peuvent être effectués avant ce délai : transaminases hépatiques et CPK d'origine musculaire.

En fonction des résultats, la posologie pourra être réajustée.

La surveillance du traitement au long cours: un bilan lipidique annuel minimal

Une fois l'objectif thérapeutique atteint, un contrôle biologique annuel semble suffisant bien qu'aucune étude ne permette d'appuyer cette prise de position. Un contrôle tous les 6 mois peut être une aide à la bonne observance chez certains patients. Il comporte la vérification de la concentration de LDL-cholestérol.

Ces recommandations de contrôle annuel s'entendent pour tous les patients qu'ils soient sous traitement diététique seul ou associé à un traitement médicamenteux.

Les statines et le risque de survenue de diabète de type 2

D'après la dernière publication de la commission de la transparence l'HAS du 19 mars 2014 pour le renouvellement du Crestor®, il est précisé que les méta-analyses de Sattar (34) et de Rajpathak (35), qui ont inclus respectivement 91140 et 57593 patients, ont montré une augmentation de l'incidence des nouveaux cas de diabète de type 2 chez les patients traités par statine: respectivement 9%, [RR 1,09, IC 95% 1,02-1,17] et 13% [RR 1,13 IC 95% 1,03-1,23].

Les autorités de santé américaines et européennes ont analysé les résultats de méta-analyses ainsi que des données épidémiologiques concernant la survenue de nouveaux cas de diabète chez les patients traités par statines et ont conclu que la survenue de diabète de type 2 était un effet de classe commun à toutes les statines. La FDA par son avis du 28 février 2012 (36), et l'European Medicine Agency (EMA) par l'intermédiaire du *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) de mars 2012 (37) ont donc imposé aux firmes commercialisant une statine d'ajouter cet effet indésirable aux résumés des caractéristiques du produit.

Cette l'augmentation du risque de survenue de diabète serait favorisée par la présence de facteurs de risque pré-existants à la prescription de statines:

- glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L ;
- index de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m² ;
- augmentation des triglycérides ;
- antécédents d'hypertension artérielle.

D. LE COÛT ACTUEL DES STATINES

La Haute Autorité de Santé a été saisie par le Ministère de la Santé en 2008 pour répondre à cette question, le poids épidémiologique et économique du traitement de l'hypercholestérolémie étant considérable en France.

Le rapport intitulé *Efficacité et efficacité des hypolipémiants: une analyse centrée sur les statines*, publié par l'HAS en 2010, rappelle qu'aucune différence significative n'a été démontrée entre les statines sur le critère de mortalité toutes causes.

La qualité des données des études ne permet pas de mener une analyse statistique rigoureuse en terme de morbidité actuellement. C'est donc le critère biologique de la réduction du LDL-cholestérol qui a été accepté comme permettant d'appréhender l'efficacité des statines en terme de morbidité cardio-vasculaire, une corrélation ayant été démontrée entre la réduction du risque de survenue des événements cardio-vasculaires et la baisse du LDL-cholestérol.

1) Le coût des statines à l'échelle individuelle

A l'échelle individuelle, le coût d'un traitement par statine est assez facile à obtenir. Le tableau ci-dessous publié en juin 2014 par l'Assurance Maladie résume le coût mensuel d'un traitement par statines en France pour un patient vivant en métropole (38). Des tableaux similaires sont disponibles sur le site internet Ameli.fr pour la Réunion, la Guyane, et la Guadeloupe/Martinique, les coûts mensuels étant entre 20 et 30% plus chers qu'en métropole.

En analysant ce tableau d'un point de vue strictement économique, le médecin prescripteur comprend aisément que le choix de la molécule est important puisque que les coûts mensuels de traitement peuvent varier considérablement. En dehors de tout objectif thérapeutique, si nous prenons l'exemple extrême de la fluvastatine 20mg et du Crestor® 20mg, le coût mensuel peut varier d'un facteur cinq environ.

Autre fait important, nous pouvons remarquer qu'une molécule générique est en moyenne commercialisée à un tarif mensuel 50 à 60% moins chers qu'une molécule brevetée non générique.

Coût de traitement mensuel par statine, hors associations fixes

Molécule	Nom commercial	Posologie	Coût minimal sur 30 jours ⁽¹⁾
fluvastatine	Fractal® / Lescol® et génériques	20 mg	6,73€
		40 mg	7,49€
		80 mg	12,40€
atorvastatine / pravastatine / simvastatine	génériques	Tous les dosages	8,90€
	Elisor® / Lodaless® / Tahor® / Vasten® / Zocor®		14,73€
rosuvastatine	Crestor®	5 mg	16,55€
		10 mg	24,57€
		20 mg	31,96€

Ces coûts correspondent au prix public TTC des plus grands conditionnements disponibles en ville, rapportés sur 30 jours.

Afin d'aider le médecin prescripteur dans son choix en fonction de l'objectif thérapeutique souhaitable, l'Assurance Maladie a mis également à disposition en juin 2014 un tableau évaluant le coût mensuel de traitement en fonction du pourcentage de baisse du LDL-cholestérol souhaité.

Selon le pourcentage de baisse du LDL-cholestérol visé, les molécules en gras semblent avoir le meilleur rapport coût/efficacité, et seraient à privilégier sur le plan économique. Pour des baisses de LDL-cholestérol souhaitées supérieures à 40%, l'atorvastatine serait à privilégier par rapport à la rosuvastatine. Pour des baisses de 30 à 40%, la simvastatine ou l'atorvastatine seraient à privilégier par rapport à la rosuvastatine ou la fluvastatine à 80mg sur le plan économique.

		Coût de traitement mensuel ^[3]						
		6,73 €	7,49 €	8,90 €	12,40 €	16,55 €	24,57 €	31,96 €
%	≤ 20 %	pravastatine 10 mg						
		fluvastatine 20 mg						
	20-30%	pravastatine 20-40 mg						
		simvastatine 10 mg						
	30-40%	fluvastatine 40 mg						
		rosuvastatine 5 mg						
		fluvastatine 80 mg						
		atorvastatine 10 mg						
	40-50%	simvastatine 20-40 mg						
		rosuvastatine 20 mg						
		rosuvastatine 10 mg						
	≥ 50 %	atorvastatine 20-40 mg						
		atorvastatine 80 mg						

[3] Ces coûts correspondent au prix public TTC des plus grands conditionnements disponibles en ville, rapportés sur 30 jours. Lorsque princeps et génériques sont commercialisés, seuls les prix des génériques sont indiqués.

2) Le coût des statines à l'échelle française et mondiale

En France, ce même rapport publié par la Haute Autorité de Santé estime que **l'ensemble des hypolipémiants a représenté en près de 1 milliard d'euros en montants remboursés en 2008 et 1,6 milliard d'euros en chiffre d'affaire (1).**

La base de données Medicam, publiée régulièrement par l'Assurance Maladie en France, présente des informations détaillées sur les médicaments remboursés en métropole pour les assurés au régime général. La dernière version disponible répertorie les chiffres de remboursement par l'assurance maladie de 2008 à 2013. Sans tenir compte des autres régimes, elle donne un aperçu de l'ampleur du coût des statines au niveau national.

Par cette base de données, nous avons pu établir que le remboursement des statines par l'Assurance Maladie en France des patients au régime général en 2013, était de **624 436 484 euros** toutes statines confondues.

Le nombre de boîtes remboursées par an est globalement stable, **au delà des 30 millions de boîtes**. Le montant annuel remboursé par l'Assurance Maladie est lui aussi globalement stable depuis plusieurs années, même s'il tend à diminuer en 2013.

	Année 2008	Année 2009	Année 2010	Année 2011	Année 2012	Année 2013
Nombre de boîtes remboursées	35.526.450	34.247.874	34.378.402	34.174.044	33.914.969	31.713.893
Montant remboursé	760.538.979 €	774.277.142 €	798.990.525 €	796.317.889 €	711.965.888 €	624.436.484 €

Toujours selon cette source, nous pouvons également présenter une évaluation détaillée des montants remboursés par molécule, en distinguant également princeps et génériques:

Pour la FLUVASTATINE:

	Montant remboursé Année 2008	Montant remboursé Année 2009	Montant remboursé Année 2010	Montant remboursé Année 2011	Montant remboursé Année 2012	Montant remboursé Année 2013
GENERIQUES	228 169,00 €	3 162 709,00 €	8 670 095,00 €	9 249 569,00 €	8 675 238,00 €	8 915 734,00 €
LESCOL®	28 135 629,00 €	21 513 163,00 €	13 733 655,00 €	9 186 950,00 €	4 145 718,00 €	1 927 918,00 €
FRACTAL®	17 084 345,00 €	12 659 998,00 €	7 726 688,00 €	4 805 812,00 €	2 236 766,00 €	1 039 497,00 €
TOTAL	45 453 894,00 €	37 341 380,00 €	30 130 437,00 €	23 242 330,00 €	15 057 728,00 €	11 883 149,00 €

Pour la SIMVASTATINE:

	Montant remboursé Année 2008	Montant remboursé Année 2009	Montant remboursé Année 2010	Montant remboursé Année 2011	Montant remboursé Année 2012	Montant remboursé Année 2013
GENERIQUES	91 039 011,00 €	83 171 398,00 €	79 640 981,00 €	76 493 720,00 €	73 711 723,00 €	63 350 356,00 €
ZOCOR®	8 731 070,00 €	8 027 767,00 €	7 973 629,00 €	8 456 627,00 €	6 644 247,00 €	4 895 737,00 €
LODALES®	2 461 806,00 €	2 059 127,00 €	1 886 859,00 €	1 879 387,00 €	1 478 515,00 €	1 039 285,00 €
SIMHOTA®	2 165 598,00 €	1 310 022,00 €	919 252,00 €	757 192,00 €	552 974,00 €	358 149,00 €
INEGY®	78 605 514,00 €	95 832 439,00 €	105 492 898,00 €	114 336 647,00 €	125 613 098,00 €	131 254 927,00 €
TOTAL	183 002 998,00 €	190 414 427,00 €	195 922 975,00 €	201 922 911,00 €	208 000 556,00 €	200 898 454,00 €

Pour la PRAVASTATINE:

	Montant remboursé Année 2008	Montant remboursé Année 2009	Montant remboursé Année 2010	Montant remboursé Année 2011	Montant remboursé Année 2012	Montant remboursé Année 2013
GENERIQUES	111 872 252,00 €	95 833 133,00 €	84 376 320,00 €	76 706 643,00 €	72 435 173,00 €	69 478 106,00 €
ELISOR®	5 560 708,00 €	4 693 664,00 €	4 555 454,00 €	4 813 543,00 €	3 303 156,00 €	4 194 774,00 €
VASTEN®	7 813 529,00 €	6 245 321,00 €	5 927 177,00 €	6 131 162,00 €	4 582 498,00 €	3 092 372,00 €
PRAVADUAL®	18 264 659,00 €	18 633 124,00 €	19 618 770,00 €	20 387 848,00 €	18 621 602,00 €	16 544 600,00 €
TOTAL	149 029 102,00 €	129 525 305,00 €	118 217 009,00 €	111 707 574,00 €	101 811 633,00 €	93 309 852,00 €

Pour l'ATORVASTATINE:

	Montant remboursé Année 2008	Montant remboursé Année 2009	Montant remboursé Année 2010	Montant remboursé Année 2011	Montant remboursé Année 2012	Montant remboursé Année 2013
GENERIQUES	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	16 147 282,00 €	163 634 502,00 €
TAHOR®	315 880 627,00 €	335 026 182,00 €	349 206 355,00 €	342 133 369,00 €	177 188 747,00 €	34 613 286,00 €

CADUET®	5 510 904,00 €	5 927 174,00 €	6 034 154,00 €	5 865 520,00 €	5 582 141,00 €	3 816 095,00 €
TOTAL	321 391 531,00 €	340 953 356,00 €	355 240 509,00 €	347 998 889,00 €	265 128 910,00 €	202 063 883,00 €

Pour la ROSUVASTATINE:

	Montant remboursé Année 2008	Montant remboursé Année 2009	Montant remboursé Année 2010	Montant remboursé Année 2011	Montant remboursé Année 2012	Montant remboursé Année 2013
CRESTOR®	82 531 740 €	118 977 858 €	204 833 177 €	225 763 667 €	247 574 675 €	251 352 180 €

L'analyse économique de ces données dans le temps nous montre à l'évidence une attraction du prescripteur pour les molécules les plus récentes. Le Crestor®, toujours breveté par le laboratoire Astra-Zeneca, représente actuellement pour l'Assurance Maladie le montant remboursé le plus important toutes statines confondues. Pourtant, quelle que soit la baisse du LDL-cholestérol envisagée, l'analyse des coûts de traitements à l'échelle individuelle nous montre que l'atorvastatine aurait un coût mensuel moitié moindre. Une demande concernant les chiffres des montants remboursés par l'Assurance Maladie dans la population des plus de 80 ans en France, en Aquitaine et dans le département des Landes pour cette étude a été faite par le Dr Bruno DUTIN auprès du Directeur Régional du service médical d'Aquitaine, le Dr Claude Peter. Malheureusement, celui-ci dans sa réponse a décliné toute communication sur ces chiffres.

Depuis 2005, le marché mondial des statines est l'un des segments du marché pharmaceutique les plus lucratifs, il a dépassé les 16 milliards d'euros de recettes. Ce marché croit du fait de la forte prévalence de la maladie à travers le monde, et les prévisions pour les années à venir sont «encourageantes» pour les firmes ayant investi dans ces thérapeutiques. Le marché des hypolipémiants, tiré par celui des statines qui représentent plus de 80% du chiffre d'affaire réalisé sur ce marché en France et au niveau mondial, est celui qui contribue le plus fortement à la progression globale des ventes de médicaments dans le monde et en France. Son rythme de progression a atteint 12% par an au cours de la dernière décennie. Les données du Gers en France, rapportant les ventes aux officines de tous les médicaments, montraient toutefois une régression du chiffre d'affaire dans le marché des statines depuis 2005 et l'arrivée des génériques, malgré un volume de vente en augmentation:

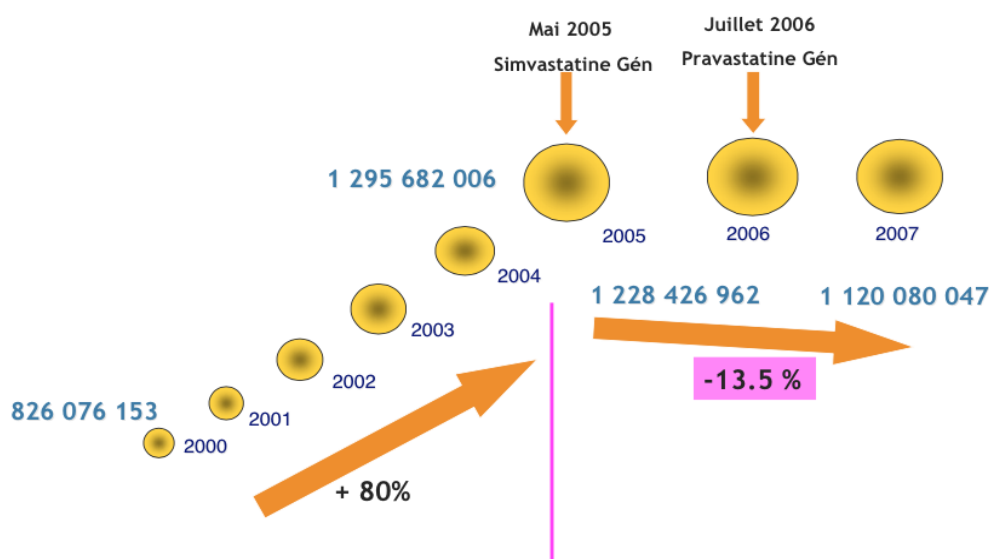


Figure: marché annuel des statines en France d'après le GERS (chiffre d'affaire en euros).

E. ETUDES DISPONIBLES SUR LES STATINES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 80 ANS

Faut-il poursuivre la prescription des statines chez les patients de plus de 80 ans? Comme nous l'avons vu précédemment, en situation de prévention primaire l'AFSSAPS ne recommande pas l'instauration d'un traitement après 80 ans, et la poursuite du traitement après cet âge relèverait du «bon sens», devant prendre en compte le cumul des facteurs de risque, la bonne tolérance du traitement et l'absence de comorbidités.

En prévention secondaire, la prescription doit également se discuter «au cas par cas» selon l'importance des co-morbidités, de l'augmentation du risque iatrogène, ou en cas d'espérance de vie inférieure à 2 ans, puisqu'aucune étude n'a inclus spécifiquement de patients âgés uniquement de plus de 80 ans.

Après revue de la littérature, à ce jour les deux seules études d'intervention incluant en partie des patients de plus de 80 ans sont les études PROSPER et JUPITER que nous allons détailler, ainsi que la méta-analyse d'AFILALO en prévention secondaire chez les 65-92 ans.

1) L'ETUDE PROSPER EN PREVENTION PRIMOSECONDAIRE

L'étude PROSPER est parue en 2002 dans la revue Lancet (39). Dans cette étude, la question clinique était de connaître l'efficacité de la pravastatine en terme de réduction des pathologies cardiaques, d'AVC, de régression cognitive et d'invalidité progressive des patients âgés atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant un risque élevé d'en présenter une.

Elle a inclus 5 804 patients, 2804 hommes et 3000 femmes âgés de 70 à 82 ans (âge moyen de 75 ans), vivant en Ecosse, en Irlande ou aux Pays-Bas. Les patients inclus étaient en prévention secondaire pour moitié, l'autre moitié en prévention primaire mais à haut risque cardiovasculaire (présentant des lésions artérielles coronariennes, centrales ou périphériques ou un risque accru du fait d'un tabagisme, d'une hypertension ou d'un diabète). Leur cholestérolémie totale devait être entre 1,50 à 3,50 g/dl (4,0 à 9,0 mmol/l) et la triglycéridémie inférieure à 5,40 g/dl (6,0 mmol/l). Les patients exclus étaient ceux présentant un score au Mini Mental State (MMS) inférieur à 24 (donc retenus si fonctions cognitives normales) et ceux qui, dans la période d'inclusion prenaient moins de 75 % ou plus de 120 % des comprimés placebo.

Le protocole d'étude établi était une randomisation, en double aveugle, comparant l'efficacité de 40 mg de pravastatine versus placebo. Lors de la randomisation, les principaux risques cardiovasculaires étaient contrôlés, ainsi que la répartition entre les populations à risque. La taille de la population de l'étude devait être suffisante pour démontrer, avec une puissance de 90 %, une diminution de 20 à 25 % du critère de jugement primaire, si son incidence était de 16 à 12 % dans le groupe placebo. Pour démontrer une telle diminution des AVC fatals ou non, l'incidence devrait en être de 8 %. Le suivi moyen était de 3,2 ans.

Le critère de jugement primaire était composite: décès lié à une pathologie coronarienne, infarctus non fatal (y compris un infarctus «silencieux») ou AVC fatal ou non.

Les résultats

Un premier bilan lipidique à trois mois retrouvait un LDL-cholestérol moyen à 2,5 mmol/L (soit 0,97 g/L), et une concentration plasmatique 34% plus faible dans le groupe pravastatine. Le HDL-cholestérol plasmatique était en moyenne de 5% supérieur et les triglycérides plasmatiques en moyenne 13% inférieurs dans le groupe pravastatine. Ces résultats sont annoncés chez les patients compliants au traitement, la prise en compte de la cohorte entière retrouvait des baisses de LDL-cholestérol moyenne de 32%, une hausse de HDL-cholestérol de 5% et une baisse des triglycérides de 12%.

Dans le groupe pravastatine, 408 cas de critère primaire ont été enregistrés, pour 473 dans le groupe placebo (RR 0,85; IC à 95 % 0,74-0,97; p=0,014), soit 14,1% des patients sous pravastatine contre 16,2% des patients sous placebo.

Un traitement par pravastatine 40 mg suivi pendant trois ans dans cette étude réduisait le risque relatif de 15% (et le risque absolu de 2,1%) du critère de jugement primaire.

Critère de jugement primaire et secondaire dans l'étude PROSPER

	Pravastatine 40 mg n=2891		Placebo n=2913		RR (IC à 95%)	Valeur p	NST
	n	%	n	%			
<i>Critère primaire:</i>							
EC fatal ou IM non fatal* ou AVC fatal et non fatal	408	14,1	473	16,2	0,85 (0,74-0,97)	0,014	48
<i>Critères secondaires:</i>							
EC fatal ou IM non fatal	292	10,1	356	12,2	0,81 (0,69-0,94)	0,006	48
AVC fatal et non fatal*	135	4,7	131	4,5	1,03 (0,81-1,31)	0,81	NS
<i>Autres critères:</i>							
EC fatal ou IM non fatal #	193	6,7	246	8,4	0,77 (0,64-0,93)	0,007	59
Décès lié EC	94	3,3	122	4,2	0,76 (0,58-0,99)	0,043	112
Mortalité totale	298	10,3	306	10,5	0,97 (0,83-1,14)	0,74	NS

* infarctus «silencieux» inclus - # infarctus «silencieux» exclu - EC: événement coronarien - IM: infarctus du myocarde - AVC: accident vasculaire cérébral

L'analyse en détail des objectifs secondaires retrouve une réduction des décès liés à une pathologie coronarienne, infarctus non fatal (y compris un infarctus «silencieux») dans le groupe pravastatine: 292 patients (10,1%) versus 356 patients (12,2%) dans le groupe placebo.

En terme de mortalité, les décès par accident coronarien représentaient 122 patients (4,2%) dans le groupe placebo versus 94 patients (3,3%) dans le groupe pravastatine.

Les décès par cancer étaient légèrement supérieurs dans le groupe pravastatine avec 4% des patients, contre 3,1% dans le groupe placebo, mais n'atteignaient pour autant le seuil de significativité statistique.

Pour les AVC (fatals ou non), aucune réduction de risque significative n'a été observée.

Pour la mortalité totale, aucune réduction de risque significative n'a été observée.

	Placebo (n, %) (n=2913)	Pravastatin (n, %) (n=2891)	Hazard ratio (95% CI)	p*
Primary endpoint				
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction or fatal or non-fatal stroke	473 (16.2)	408 (14.1)	0.85 (0.74–0.97)	0.014
Secondary endpoints				
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction	356 (12.2)	292 (10.1)	0.81 (0.69–0.94)	0.006
Fatal or non-fatal stroke	131 (4.5)	135 (4.7)	1.03 (0.81–1.31)	0.81
Other outcomes				
Non-fatal myocardial infarction	254 (8.7)	222 (7.7)	0.86 (0.72–1.03)	0.10
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction (excluding silent and unrecognised events)	246 (8.4)	193 (6.7)	0.77 (0.64–0.93)	0.007
Non-fatal stroke	119 (4.1)	116 (4.0)	0.98 (0.76–1.26)	0.85
Transient ischaemic attack	102 (3.5)	77 (2.7)	0.75 (0.55–1.00)	0.051
Percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass graft	48 (1.6)	39 (1.3)	0.82 (0.54–1.26)	0.36
Peripheral arterial surgery/angioplasty	45 (1.5)	35 (1.2)	0.78 (0.50–1.21)	0.27
All cardiovascular events†	523 (18.0)	454 (15.7)	0.85 (0.75–0.97)	0.012
Fatal or non-fatal stroke or transient ischaemic attack	212 (7.3)	204 (7.1)	0.96 (0.79–1.16)	0.64
Heart failure hospitalisation	122 (4.2)	112 (3.9)	0.91 (0.71–1.18)	0.49
Deaths				
Coronary heart disease	122 (4.2)	94 (3.3)	0.76 (0.58–0.99)	0.043
Stroke	14 (0.5)	22 (0.8)	1.57 (0.80–3.08)	0.19
Vascular	157 (5.4)	135 (4.7)	0.85 (0.67–1.07)	0.16
Non-vascular	149 (5.1)	163 (5.6)	1.11 (0.89–1.38)	0.38
Cancer	91 (3.1)	115 (4.0)	1.28 (0.97–1.68)	0.082
Trauma or suicide	7 (0.2)	2 (0.1)	N/A	N/A
All causes	306 (10.5)	298 (10.3)	0.97 (0.83–1.14)	0.74

N/A=not analysed. *Significance of treatment effect in a Cox proportional hazard model adjusted for covariates presented in table 1. No formal analysis was done for events with a low incidence. †All cardiovascular events are primary endpoint or coronary artery bypass graft or percutaneous transluminal coronary angioplasty or peripheral arterial surgery or angioplasty.

Table 2: **Endpoints of PROSPER**

Analyse en sous groupes: la réduction du risque pour le critère de jugement principal, à savoir les décès liés à une pathologie coronarienne, par infarctus non fatal (y compris un infarctus «silencieux») ou par AVC fatal ou non, semblait plus importante en prévention secondaire qu'en prévention primaire, et plus importante chez l'homme que chez la femme.

	Placebo		Pravastatin		Hazard ratio (95% CI)	p*
	Total number	Number with event (%)	Total number	Number with event (%)		
Previous vascular disease†						
No	1654	200 (12.1)	1585	181 (11.4)	0.94 (0.77–1.15)	0.19
Yes	1259	273 (21.7)	1306	227 (17.4)	0.78 (0.66–0.93)	
Sex						
Female	1505	194 (12.9)	1495	186 (12.4)	0.96 (0.79–1.18)	0.13
Male	1408	279 (19.8)	1396	222 (15.9)	0.77 (0.65–0.92)	
LDL cholesterol (mmol/L)						
<3.41	978	158 (16.2)	972	137 (14.1)	0.88 (0.80–1.10)	0.69
3.41–4.11	1000	173 (17.3)	956	153 (16.0)	0.88 (0.70–1.10)	
>4.11	935	142 (15.2)	963	118 (12.3)	0.77 (0.60–0.98)	
HDL cholesterol (mmol/L)						
<1.11	1035	200 (19.3)	1016	132 (13.0)	0.64 (0.52–0.80)	0.0069
1.11–1.37	925	162 (17.5)	926	155 (16.7)	0.93 (0.75–1.16)	
>1.37	953	111 (11.6)	949	121 (12.8)	1.09 (0.84–1.41)	
Current smoker						
No	2108	348 (16.5)	2138	293 (13.7)	0.81 (0.69–0.95)	0.30
Yes	805	125 (15.5)	753	115 (15.3)	0.96 (0.74–1.24)	
History of hypertension						
No	1120	190 (17.0)	1092	162 (14.8)	0.85 (0.69–1.05)	0.91
Yes	1793	283 (15.8)	1799	246 (13.7)	0.84 (0.71–1.00)	
History of diabetes						
No	2593	414 (16.0)	2588	338 (13.1)	0.79 (0.69–0.91)	0.015
Yes	320	59 (18.4)	303	70 (23.1)	1.27 (0.90–1.80)	

*p for interaction values for heterogeneity of treatment across subgroups. †Any of stable angina or intermittent claudication, or stroke, transient ischaemic attack, myocardial infarction, arterial surgery, or amputation for vascular disease more than 6 months before study entry.

Table 3: **Incidence of primary end point, according to subgroup**

Ce n'est qu'en prévention secondaire qu'une réduction significative de risque semble observée pour le critère de jugement primaire composite, pour les décès liés à une pathologie coronarienne. **En prévention primaire, pour aucun critère, les résultats n'atteignent le seuil de la signification statistique.**

Pour ce qui est d'un effet sur les fonctions cognitives, aucune différence n'a été démontrée entre les groupes pravastatine et placebo.

Dans le groupe pravastatine, une majoration du risque relatif de 25 % des cas de nouveaux cancers diagnostiqués était observée lors du suivi (HR 1,25; IC à 95 % 1,04 à 1,51; p=0,02) ce qui sera contredit par une méta analyse ultérieure.

En conclusion, d'après cette étude financée par la firme Bristol-Myers Squibb, E.U., un traitement par statine réduirait le risque global de pathologie coronarienne et cérébrale chez les sujets âgés, mais cette réduction de risque ne serait significative qu'en prévention secondaire uniquement. Si cette étude incluait certes des patients âgés, entre 70 et 82 ans, il s'agissait pourtant d'une étude hétérogène car «primosecondaire», et non significative sur le plan statistique en prévention primaire.

2) L'ETUDE JUPITER EN PREVENTION PRIMAIRE

L'étude JUPITER est parue en 2008 dans le New England Journal of Medicine (40). Dans cette étude, l'objectif était d'évaluer en prévention primaire l'efficacité et la tolérance de la rosuvastatine 20 mg/j par rapport au placebo en terme de réduction du nombre d'évènements cardiovasculaires (ECV) majeurs chez les patients avec des taux de LDL-c bas (<1,3g/l) et une protéine C réactive ultrasensible élevée (≥ 2 mg/l).

Il s'agissait d'une étude contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique mais excluant la France (26 pays au total), réalisée chez 17802 patients suivis pendant 4 ans selon le protocole initial. L'analyse des résultats devait être réalisée après 520 évènements observés et validés. L'étude a été arrêtée prématurément après une durée médiane de suivie de 1,9 année et la survenue de 393 évènements.

Les critères d'inclusion étaient de 50 ans minimum pour les hommes, 60 ans minimum pour les femmes sans antécédents de maladie cardiovasculaire et avec un taux de LDL-c <1,3g/l, un taux de CRP-us ≥ 2 mg/l, un taux de triglycérides < 5 g/l.

Le choix d'utiliser le taux de CRP-us comme critère d'inclusion et de sélection des patients à haut risque CV reste controversé. En effet, d'une part l'étude n'a pas comparé les patients avec ou sans CRP-us élevée, d'autre part une analyse en sous-groupe a mis en évidence une corrélation inversement proportionnelle entre taux de CRP-us et bénéfice clinique de la statine (le bénéfice clinique est d'autant plus important que la CRP-us est basse). Enfin, une grande variabilité de la mesure de cette CRP-us a été identifiée.

Le risque cardiovasculaire global à l'inclusion a été calculé pour chaque patient inclus grâce à

l'échelle de Framingham et l'échelle de SCORE, mais ces niveaux de risque ne constituaient pas des critères d'inclusion. A l'inclusion, 25% des patients ne présentaient qu'un seul facteur de risque, l'âge, 50% présentaient plus de deux facteurs de risque, et 25% plus de trois.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants: traitements par hypolipémiants au cours des 6 mois précédant l'inclusion ou en cours, antécédents d'hypersensibilité aux statines, antécédents de pathologie cardio- ou cérébro-vasculaire, traitement hormonal substitutif de la ménopause, dysfonction hépatique, CPK supérieurs à 3 fois la normale, créatinine supérieure à 2 mg/dl, diabète, HTA non contrôlée (PAS > 190 mmHg ou PAD > 100 mmHg, antécédent de cancer dans les 5 ans précédents (excluant les carcinomes basocellulaires), hypothyroïdie non contrôlée (TSH supérieure à 1,5 fois la norme supérieure), pathologies inflammatoires (lupus, arthrite sévère) et patients sous immunosuppresseurs, histoire récente de mésusage d'alcool ou drogue.

Le traitement reçu par les patients sélectionnés était un placebo pendant 4 semaines afin de déterminer les patients compliants pour la durée de l'étude (définis par la prise de plus de 80% des comprimés), puis une randomisation en deux groupes: Crestor® 20 mg/j pour 8901 patients et placebo pour 8901 autres patients.

La dose de rosuvastatine utilisée dans cette étude (20 mg/j) peut être discutée dans la mesure où l'instauration du traitement doit théoriquement démarrer à la dose de 5mg et n'être augmentée que si le sujet n'atteint pas l'objectif en termes de LDL-c prédéfini en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires du patient. Aucune donnée à dose plus faible de rosuvastatine, dans ce contexte de CRP élevée, n'est actuellement disponible.

Le critère de jugement principal était composite: survenue du premier événement cardiovasculaire majeur comprenant IDM non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable, procédure de revascularisation artérielle ou décès d'origine cardiovasculaire.

Les résultats:

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables. Cependant, **l'âge moyen des patients inclus était de 66 ans**, ce qui semble encore une fois éloigné de notre population des plus de 80 ans.

Table 1. Baseline Characteristics of the Trial Participants, According to Study Group.^a		
Characteristic	Rosuvastatin (N = 8901)	Placebo (N = 8901)
Age — yr		
Median	66.0	66.0
Interquartile range	60.0–71.0	60.0–71.0
Female sex — no. (%)	3426 (38.5)	3375 (37.9)
Race or ethnic group — no. (%)[†]		
White	6358 (71.4)	6325 (71.1)
Black	1100 (12.4)	1124 (12.6)
Hispanic	1121 (12.6)	1140 (12.8)
Other or unknown	322 (3.6)	312 (3.5)
Body-mass index[‡]		
Median	28.3	28.4
Interquartile range	25.3–32.0	25.3–32.0
Blood pressure — mm Hg		
Systolic		
Median	134	134
Interquartile range	124–145	124–145
Diastolic		
Median	80	80
Interquartile range	75–87	75–87
Current smoker — no. (%)	1400 (15.7)	1420 (16.0)
Family history of premature CHD — no. (%) [§]	997 (11.2)	1048 (11.8)
Metabolic syndrome — no. (%) [¶]	3652 (41.0)	3723 (41.8)
Aspirin use — no. (%)	1481 (16.6)	1477 (16.6)
High-sensitivity C-reactive protein — mg/liter		
Median	4.2	4.3
Interquartile range	2.8–7.1	2.8–7.2
LDL cholesterol — mg/dl		
Median	108	108
Interquartile range	94–119	94–119
HDL cholesterol — mg/dl		
Median	49	49
Interquartile range	40–60	40–60
Triglycerides — mg/dl		
Median	118	118
Interquartile range	85–169	86–169
Total cholesterol — mg/dl		
Median	186	185
Interquartile range	168–200	169–199
Glucose — mg/dl		
Median	94	94
Interquartile range	87–102	88–102

A l'inclusion, le taux de LDL-cholestérol moyen était de 1,08 g/L dans chaque groupe, celui de HDL-cholestérol moyen de 0,49 g/L, celui de triglycérides de 1,18 g/L dans chaque groupe, celui de cholestérol total de 1,86 g/L dans le groupe rosuvastatine et 1,85 g/L dans le groupe placebo. Les taux moyens de CRP-us étaient respectivement de 4,2 et 4,3 mg/L pour les groupe rosuvastatine et placebo.

Table 1. (Continued.)		
Characteristic	Rosuvastatin (N = 8901)	Placebo (N = 8901)
Glycated hemoglobin — %		
Median	5.7	5.7
Interquartile range	5.4–5.9	5.5–5.9
Glomerular filtration rate — ml/min/1.73 m ² of body-surface area		
Median	73.3	73.6
Interquartile range	64.6–83.7	64.6–84.1

* To convert values for low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and total cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. To convert values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551.

† Race or ethnic group was self-reported.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ A family history of premature coronary heart disease (CHD) was defined as diagnosis of the disease in a male first-degree relative before the age of 55 years or in a female first-degree relative before the age of 65 years.

¶ The metabolic syndrome was defined according to consensus criteria of the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute.²¹

| Values for high-sensitivity C-reactive protein are expressed as the average of the values obtained at two screening visits.

Compliance et effets de la rosuvastatine sur le profil lipidique et la CRP

A l'arrêt de l'étude, 75% des participants étaient compliants au traitement.

Dans le groupe rosuvastatine, le taux de LDL-cholestérol moyen à 12 mois était de 0,55 g/L versus 1,10 g/L dans le groupe placebo, et celui de CRP de 2,2 mg/L versus 3,5 mg/L dans le groupe placebo. **Cela représente une baisse par rapport aux valeurs initiales de 50% du taux de LDL-cholestérol moyen, de 37% du taux de CRP moyen.** On retrouvait également une baisse de 17% des taux moyen de triglycérides dans le groupe rosuvastatine. Ces effets persistaient pendant tout le suivi des patients. Les taux moyens de HDL-cholestérol étaient supérieurs de 4% dans le groupe rosuvastatine comparé au groupe placebo à 12 mois, mais cet effet n'était pas significatif à la fin de l'étude (P:0,34).

Table 2. Lipid and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels during the Follow-up Period, According to Study Group.*								
Level	12 Mo		24 Mo		36 Mo		48 Mo	
	Rosuvastatin	Placebo	Rosuvastatin	Placebo	Rosuvastatin	Placebo	Rosuvastatin	Placebo
High-sensitivity C-reactive protein (mg/liter)								
Median	2.2	3.5	2.2	3.5	2.0	3.5	1.8	3.3
Interquartile range	1.2–4.4	2.0–6.2	1.2–4.3	2.0–6.1	1.1–3.9	1.8–6.0	1.1–3.7	1.7–6.1
LDL cholesterol (mg/dl)								
Median	55	110	54	108	53	106	55	109
Interquartile range	44–72	94–125	42–69	93–123	42–69	90–121	44–70	94–124
HDL cholesterol (mg/dl)								
Median	52	50	52	50	50	49	50	50
Interquartile range	43–64	41–61	44–65	42–61	41–62	40–59	41–61	42–60
Triglycerides (mg/dl)								
Median	99	119	99	116	106	123	99	118
Interquartile range	74–137	87–167	73–134	83–165	77–148	90–173	74–140	87–164

* P<0.001 for all between-group comparisons except for high-density lipoprotein (HDL) cholesterol at 36 months (P=0.003) and at 48 months (P=0.34). The mean difference in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels between the two groups at 12 months was 47 mg per deciliter (1.2 mmol per liter). To convert values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129.

Evaluation du critère de jugement principal:

Après un suivi médian de 1,9 année, une réduction significative du critère principal a été observée avec 142 évènements dans le groupe rosuvastatine versus 251 dans le groupe placebo, soit un risque relatif à 0,56 [0,46 ; 0,69], p<0,001.

Cela représente 7,7 évènements pour 1000 patients par an dans le groupe rosuvastatine versus 13,6 évènements pour 1000 patients par an dans le groupe placebo.

Le nombre de patients qui devraient être traités par rosuvastatine pendant 2 ans pour éviter un évènement est de 95 patients, et de 31 patients pour 4 ans de traitement.

Dans le groupe CRESTOR par rapport au placebo, il a été observé :

- 22 évènements versus 62 pour les IDM non fatals, RR 0,35 [0,22 ; 0,58], p<0,001 ; soit une réduction du risque relatif de 65% du nombre d'infarctus du myocarde non fatals ,
- 30 évènements versus 58 pour les AVC non fatals , RR 0,52 [0,33 ; 0,80], p=0,003 ; soit une réduction du risque relatif de 48% du nombre d'AVC non fatals,
- 71 évènements versus 131 pour les revascularisations artérielles, RR 0,54 [0,41 ; 0,72], p<0,001 ; soit une réduction du risque relatif de 46% du nombre de revascularisations artérielles

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes de décès d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisation pour angor instable.

A noter que les revascularisations artérielles représentent 30% du total des évènements observés.

End Point	Rosuvastatin (N=8901)		Placebo (N=8901)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients	Rate per 100 person-yr	No. of Patients	Rate per 100 person-yr		
Primary end point	142	0.77	251	1.36	0.56 (0.46–0.69)	<0.00001
Nonfatal myocardial infarction	22	0.12	62	0.33	0.35 (0.22–0.58)	<0.00001
Any myocardial infarction	31	0.17	68	0.37	0.46 (0.30–0.70)	0.0002
Nonfatal stroke	30	0.16	58	0.31	0.52 (0.33–0.80)	0.003
Any stroke	33	0.18	64	0.34	0.52 (0.34–0.79)	0.002
Arterial revascularization	71	0.38	131	0.71	0.54 (0.41–0.72)	<0.0001
Hospitalization for unstable angina	16	0.09	27	0.14	0.59 (0.32–1.10)	0.09
Arterial revascularization or hospitalization for unstable angina	76	0.41	143	0.77	0.53 (0.40–0.70)	<0.00001
Myocardial infarction, stroke, or confirmed death from cardiovascular causes	83	0.45	157	0.85	0.53 (0.40–0.69)	<0.00001
Death from any cause						
Death on known date	190	0.96	235	1.19	0.81 (0.67–0.98)	0.03
Any death	198	1.00	247	1.25	0.80 (0.67-0.97)	0.02

Ce tableau nous apprend également une autre donnée, non présentée dans les résultats mais aisément calculable: le nombre d'évènements fatals

Pour les IDM fatals, représentant la différence entre la totalité des IDM et les IDM non-fatals, soit $31-22=9$ dans le groupe rosuvastatine contre $68-62=6$ dans le groupe placebo.

Pour les AVC fatals, représentant la différence entre la totalité des AVC et les AVC non-fatals, soit $33-30=3$ dans le groupe rosuvastatine contre $64-58=6$ dans le groupe placebo.

Après ce rapide calcul, nous pouvons donc conclure que l'ensemble des évènements fatals, AVC et IDM compris, est de 12 patients dans le groupe rosuvastatine contre 12 patients dans le groupe placebo, donc strictement identique. Une analyse brute des données de cette étude montre qu'il ne semble pas y avoir d'amélioration des évènements cardiovasculaire fatals sous Crestor 20mg/j par rapport au placebo.

Aucune donnée de comparaison directe de la rosuvastatine avec les autres statines indiquées en prévention primaire n'est disponible.

Dernier point, relaté dans la surveillance des effets secondaires de cette étude: l'apparition de nouveaux cas de diabètes:

Un diabète a été nouvellement diagnostiqué chez 251 patients du groupe rosuvastatine 20 mg/j (soit 3% des patients) versus 205 patients du groupe placebo (soit 2,4% des patients), $p=0,01$. Chez ces patients le taux de LDL-cholestérol était inférieur à 0,55 g/l.

Dans cette étude, un lien entre les fortes baisses de LDL-c et l'augmentation de l'incidence du diabète semble exister.

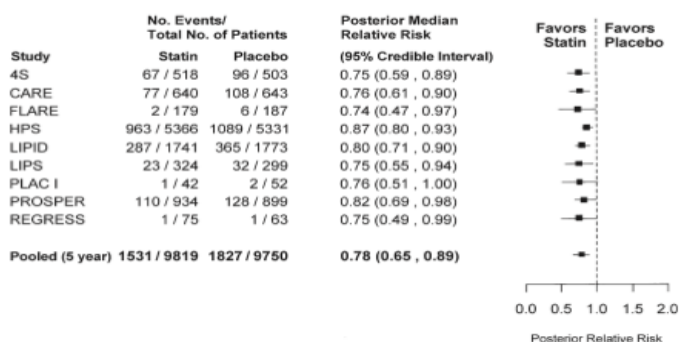
Cet effet a été pris en compte par les instances de santé française, puisqu'à ce propos la dernière commission de transparence de l'HAS pour le renouvellement de l'inscription du Crestor® du 19 mars 2014 précise que le Crestor® n'apporte pas de progrès dans la prise en charge des patients à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire par rapport aux autres molécules disponibles, et que les patients en prévention primaire peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine, l'atorvastatine, la simvastatine ou la pravastatine.

Compte tenu des résultats, de la probable surestimation de l'effet du fait de l'arrêt prématuré de l'étude, la commission de la transparence a considéré que Crestor® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire.

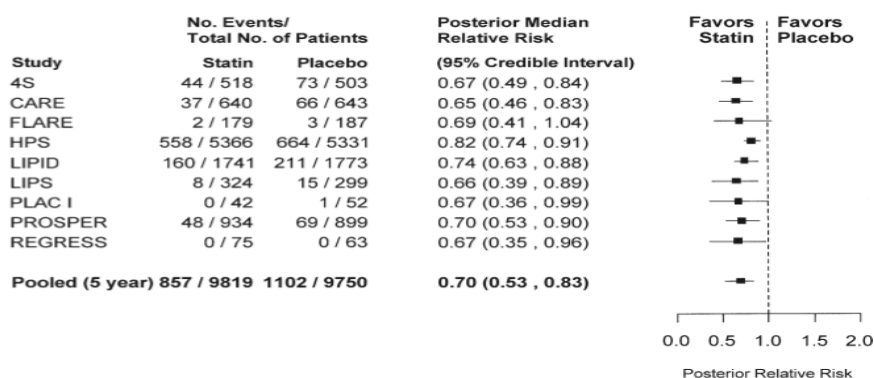
3) LA META-ANALYSE D'AFILALO EN PREVENTION SECONDAIRE CHEZ LE PATIENT AGE CORONARIEN ENTRE 65 ET 92 ANS

Il n'existe qu'une seule méta-analyse chez le sujet âgé sur la recherche du bénéfice des statines en prévention secondaire sur la mortalité, réalisée chez les patients coronariens. Il s'agit de la méta-analyse d' Afilalo parue dans le Journal of The American College of Cardiology (JACC) en 2008 (41). Cette étude reprenait les critères d'inclusion de l'étude PROSPER, avec un âge minimal de 65 ans et un suivi minimal de 6 mois, et une pathologie coronarienne documentée. Ont été retenus 9 essais cliniques pour un total de 19569 patients âgés de 65 à 92 ans, suivis pendant 4,9 années.

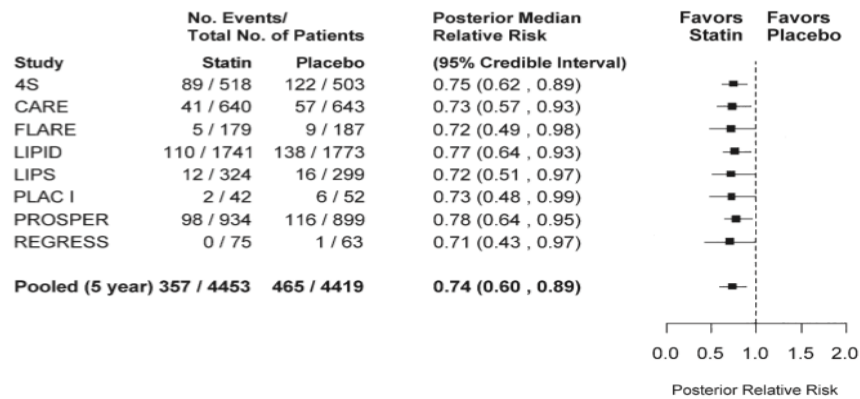
Les résultats: la mortalité toute cause en prévention secondaire sous statine dans cette population serait de 15,6% sous statine et 18,7% sous placebo, soit une réduction du risque relatif de 22% après 5 ans (RR 0,78 IC 95% [0,60-0,89]):



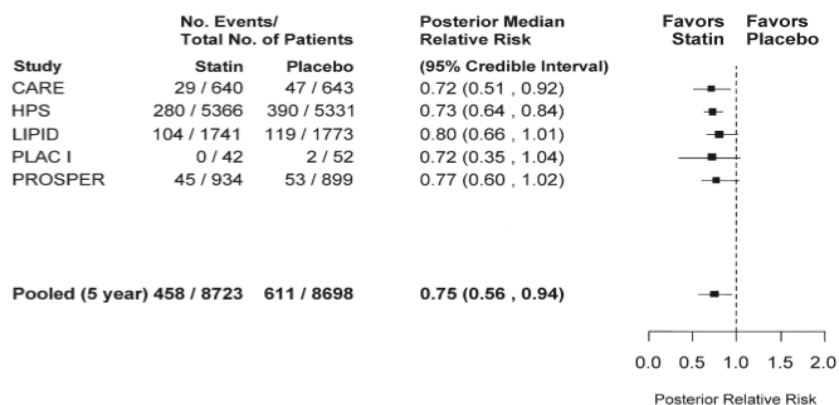
Le risque relatif de mortalité coronarienne en prévention secondaire serait diminuée par les statines de 30% après 5 ans (RR 0,70, IC 95% [0,53-0,83]):



Le risque relatif d'infarctus du myocarde non-fatals en prévention secondaire serait diminué de 26% après 5 ans (RR 0,74 IC 95%[0,60-0,89]):



Le risque relatif d'AVC en prévention secondaire serait diminué de 25% après 5 ans (RR à 0,75 IC 95% [0,56-0,94])



L'étude conclu que le nombre de sujets à traiter pendant 5 ans pour sauver une vie est de 28.

CONCLUSIONS DES ETUDES DISPONIBLES CHEZ LE SUJET AGE

La recherche et l'analyse de la littérature actuelle est donc en faveur d'un manque de preuve sur les bénéfices de la poursuite d'un traitement par statine chez le patient de plus de 80 ans en institution.

Si la prévention chez le sujet âgé est théoriquement plus «rentable» en nombre de sujets à traiter, faut-il pour autant extrapoler les résultats obtenus chez les patients plus jeunes?

Dans l'étude PROSPER, incluant des patients sans troubles cognitifs d'âge moyen de 75 ans, le risque global de pathologie coronarienne et cérébrale serait diminué mais en prévention secondaire uniquement, aucun résultat n'étant significatif en prévention primaire, et sans qu'aucune réduction de risque significative soit démontré pour la mortalité totale.

Cette étude a montré une amélioration des profils lipidiques après trois années de suivi chez les patients compliants, avec une réduction du LDL-cholestérol de 34%, des triglycérides de 13%, et une augmentation du HDL-cholestérol de 5%.

La mortalité par pathologie coronarienne et AVC était de 14,1% sous pravastatine 40 mg et de 16,2% sous placebo, ce qui correspond à une réduction relative de 15% et une réduction absolue de 2,1% de la mortalité par pathologie coronarienne et AVC après trois années.

En détail, c'est surtout sur la mortalité coronarienne que cette étude a montré une amélioration, touchant 3,3% des patients sous pravastatine et 4,2% des patients sous placebo. Aucune réduction de risque significative n'a été démontrée sur les AVC (fatals ou non) ou sur la mortalité totale.

Dans l'étude JUPITER, incluant des patients d'âge moyen de 66 ans, il a été observé une réduction relative de 65% du nombre d'infarctus non-fatals, de 48% du nombre d'AVC non-fatals et de 46% du nombre de revascularisations artérielles en prévention primaire avec la plus forte dose de Crestor®. Il n'est pas retrouvé dans cette étude de réduction du risque des évènements cardiovasculaires fatals (IDM et AVC).

Ces données sont publiées encore une fois en risque relatif, représentant le rapport de deux risques absolus. (le risque absolu correspondant lui à la probabilité de survenue d'un événement dans une période donnée).

Dans cette étude, un lien entre les fortes baisses de LDL-c et l'augmentation de l'incidence du diabète semble exister.

Une amélioration des profils lipidiques était notée à 12 mois sous rosuvastatine 20 mg/jour, avec des valeurs moyennes de LDL-cholestérol passant de 1,08 g/L à 0,55 g/L, soit une baisse de 50% des taux plasmatiques moyens de LDL-cholestérol. Une réduction de 17% des triglycérides moyens était également notée.

Après une durée moyenne de suivi légèrement inférieure à deux ans, il a été retrouvé 7,7 évènements cardiovasculaires majeurs (IDM non fatals, AVC non fatals, hospitalisation pour angor instable, revascularisation artérielle ou décès d'origine vasculaire) pour 1000 patients-année dans le groupe rosuvastatine, contre 13,6 pour 1000 patients-année dans le groupe placebo. Cela correspond à une réduction relative de 56% des évènements cardiovasculaires majeurs.

Enfin, dans la méta-analyse d'AFILALO, réalisée en prévention secondaire chez des patients coronariens entre 65 et 92 ans, on observait après 5 ans une réduction relative de la mortalité toutes causes de 22%, de la mortalité coronarienne de 30%, d'infarctus du myocarde non-fatals de 26%, le risque d'AVC de 25%, avec un nombre de sujets à traiter pendant 5 ans pour sauver une vie de 28 patients.

F. PARTICULARITES DE LA PERSONNE AGEE DE PLUS DE 80 ANS DYSLIPIDEMIQUE RETROUVEES DANS LES ETUDES

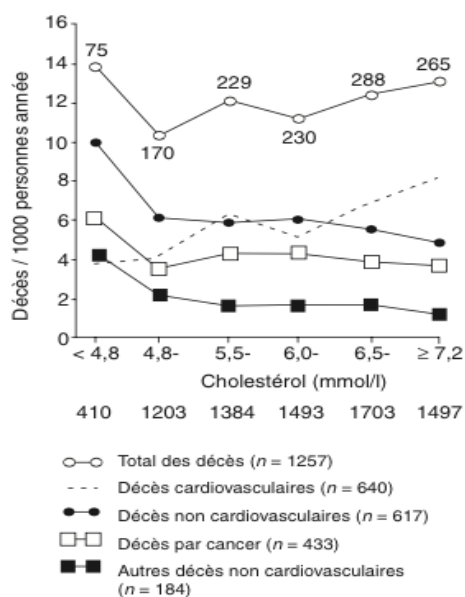
L'hypercholestérolémie est un facteur de risque cardiovasculaire modifiable dont la correction entraîne une réduction significative des événements cardiovasculaires chez l'adulte d'âge moyen. Les quelques études ayant inclus en partie des patients âgés de plus de 80 ans montrent que nous manquons de preuves sur la prise en charge des dyslipidémies au grand âge. Certaines particularités propres aux patients âgés ressortent également des études disponibles et peuvent être discutées.

Le profil lipidique et l'impact des facteurs de risque varierait avec l'âge

Le profil lipidique d'une personne varie avec l'âge, vraisemblablement sous l'effet d'influence hormonales: les taux de HDL-cholestérol, généralement élevés chez l'enfant, évoluent peu à l'âge adulte. Les taux de LDL-cholestérol, bas chez l'enfant, augmentent après la puberté mais plus lentement chez la femme, puis augmentent et dépassent ceux de l'homme au même âge après la ménopause. Après 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme, les taux de LDL-cholestérol restent en plateau puis diminuent progressivement. **Les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol diminuent avec l'âge chez le sujet âgé (42)**. Ces variations de taux des lipoprotéines avec l'âge seraient déterminées par des facteurs génétiques et environnementaux, mais également par les comorbidités et l'état de santé.

Un pronostic défavorable serait également associé aux taux bas de cholestérol:

Dans une étude connue mais désormais ancienne, menée en Grande Bretagne et publiée en 1995 dans le British Medicine Journal (43) chez 7735 hommes, âgés de 40 à 59 ans, avec une médiane de suivi de 14,8 années [13,5 à 16 années]. Les patients étaient randomisés en 6 groupes selon leur cholestérolémie. Les résultats semblaient montrer qu'il existerait une relation positive entre la mortalité cardiovasculaire et les taux de cholestérol total. Il existerait également un surcroît de mortalité lorsque les taux de cholestérol étaient faibles, inférieurs à 4,8 mmol/L (soit 1,86g/L): la mortalité totale, la mortalité par cancer et la mortalité non cardiovasculaire étaient supérieures dans cette étude.



Cholestérol et mortalité. Taux de décès pour 1000 sujets année: décès toutes causes confondues, causes cardiovasculaires, causes non cardiovasculaires, autres causes non cardiovasculaires pour six taux de cholestérol.

Ces résultats peuvent être discutés: ce surcroît de mortalité est-il pour autant dû à un effet direct d'une cholestérolémie basse? La part relative des décès d'origine non-cardiovasculaire et par cancer n'est-elle pas naturellement augmentée chez les patients avec une cholestérolémie basse?

En d'autres termes, une baisse de la mortalité cardiovasculaire par AVC ou syndrome coronarien chez les patients avec une cholestérolémie basse ne laisse-t-elle pas le temps à d'autres pathologies chroniques comme certains cancers ou l'insuffisance rénale terminale de s'installer?

Les différents facteurs de risque cardio-vasculaire n'auraient pas le même poids en terme de mortalité:

Si l'athérosclérose est une maladie multifactorielle, les différents facteurs de risque indépendants de pathologie coronarienne identifiés ne semblent pas avoir le même poids. Dans la Cardiovascular Heart Study (44), l'incidence des événements coronariens serait fortement liée à l'âge avec 7,8 pour 1000 personnes-année pour les 65-69 ans et 25,6 pour 1000 personnes année après 85 ans, à la pression artérielle systolique (l'hypertension artérielle expliquerait le quart des événements cardiovasculaires) et à la glycémie, mais pas au taux de lipides. **C'est l'association des facteurs de risque qui augmenterait fortement le risque, puisque après ajustement en fonction de l'âge, l'association d'au moins trois facteurs de risque multiplie le risque relatif de survenue de cardiopathie ischémique par 2,4 chez l'homme et 5,9 chez la femme.**

Cela incite donc à considérer le risque cardiovasculaire d'ensemble ou risque cardiovasculaire absolu, et les méthodes permettant d'évaluer ce risque cardiovasculaire font actuellement l'objet de critiques, ne reflétant pas toujours la population française, et ne donnant pas de valeur pour les âges supérieurs à 75 ans.

L'effet protecteur du HDL-cholestérol s'amenuiserait avec l'âge

La valeur prédictive du HDL-cholestérol dans les cardiopathies ischémiques est principalement issue chez l'adulte d'âge moyen de l'étude PROCAM (45) menée chez 4559 hommes âgés de 40 à 64 ans suivis durant 6 ans:

- **à niveau de cholestérol égal, une concentration de HDL-cholestérol basse inférieure à 0,35 g/l multipliait le risque vasculaire par 4** comparativement aux sujets ayant un HDL-cholestérol supérieur ou égal à cette valeur
- **à l'inverse, une concentration de HDL-cholestérol supérieure à 0,55 g/l diviserait le risque par 2.**

Une augmentation de 1% du taux HDL-cholestérol était associée à une diminution de 2 à 3% du risque relatif de cardiopathie ischémique.

Cet effet protecteur sur la mortalité toute cause des taux élevés de HDL-cholestérol s'amenuiserait avec l'âge: le risque relatif de mortalité coronaire associé à taux bas de HDL-cholestérol est de 1,8 après 80 ans versus 4,1 entre 71 et 80 ans.

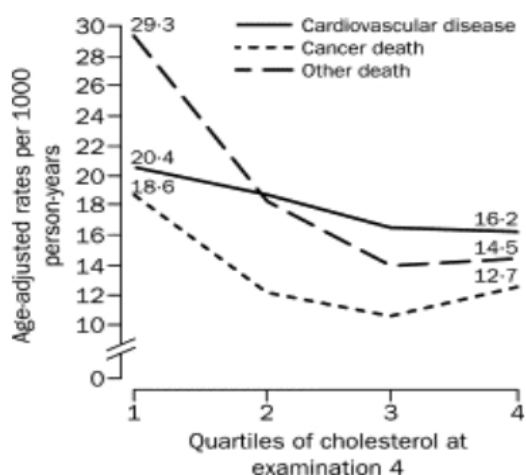
Chez les sujets très âgés, le HDL-cholestérol apparaîtrait comme le facteur le plus important dans la détermination de la mortalité totale, et les taux bas de HDL-cholestérol seraient fortement liés à la dépendance (43).

L'impact de l'hypercholestérolémie s'amenuiserait avec l'âge

La valeur prédictive du taux de LDL-cholestérol dans la morbi-mortalité cardiovasculaire chez le patient plus jeune est principalement issue des études de Framingham (46) et MRFIT (47), à l'origine de nombreux essais d'intervention avec les molécules hypolipémiantes. Plus récemment, la méta-analyse CTT (23) des données de 170 000 patients issus de 26 grands essais randomisés a montré qu'une réduction de 1 mmol/l (soit 0,38 g/l) du LDL-cholestérol était associée à une baisse significative du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs de 22%, de la mortalité totale de 10%, des IDM fatals de 20% et non-fatals de 27%, des gestes de revascularisation coronarienne de 25%, des AVC ischémiques de 21%. Loin de remettre en cause le rôle délétère du LDL-cholestérol ou de démontrer un rôle protecteur des taux élevés de LDL-cholestérol chez le sujet très âgé, certaines études réalisées dans cette population à partir de la cholestérolémie totale, ont montré que des cholestérolémies basses pourraient aussi être délétères à cet âge:

La Honolulu Heart Program Study (42) est une étude longitudinale ayant permis de montrer que chez les populations migrantes le niveau de cholestérol sérique et l'incidence des cardiopathies ischémiques augmentent de façon parallèle pour atteindre le niveau observé dans le pays d'accueil, suggérant que d'autres facteurs tels que le régime pouvait intervenir.

Dans cette étude, menées chez des Hawaïens âgés de 45 à 68 ans à l'inclusion et suivis depuis 1965-1968, les résultats analysés en 1996 chez 3572 sujets âgés alors de 71 à 93 ans montraient une diminution des risques relatifs (RR) de mortalité pour les taux élevés de cholestérol: les risques relatifs sont respectivement de 0,72 (IC 0,60-0,87), 0,60 (IC 0,49-0,74) et 0,65 (IC 0,53-0,80) dans les second, troisième et quatrième quartiles par rapport au premier quartile.



Mortalité cardiovasculaire, par cancer et toute cause pour 1000 personne-année chez le patient âgé (71-93 ans). D'après (36).

Ce bénéfice éventuel des taux élevés de cholestérol chez les personnes très âgées était aussi retrouvé dans l'étude prospective de Leiden (48) réalisée chez les plus de 85 ans, dans laquelle 784 personnes âgées en moyenne de 89 ans à l'inclusion réparties en trois groupes selon leur taux de cholestérol ont été suivies pendant 10 ans. Le risque de décès et la mortalité cardiovasculaire étaient identiques dans les trois groupes, quelle que soit la cholestérolémie. (figure 2).

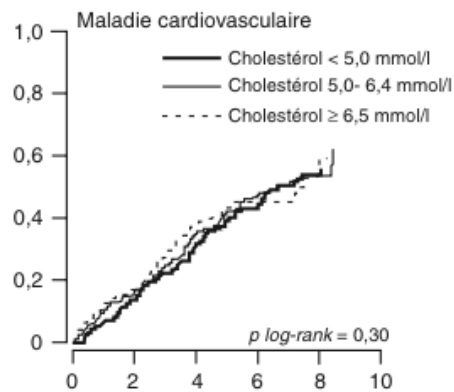


Figure 2: Cholestérolémie et risque de mortalité chez le sujet très âgé. Etude prospective de Leiden chez les sujets âgés de plus de 85 ans (âge moyen de 89 ans à l'inclusion). En ordonnée: probabilité de mortalité, en abscisse: suivi en années.

Dans cette étude, une augmentation de 1 mmol/l du cholestérol total correspondait à une diminution de 15% de la mortalité dans la population étudiée, la mortalité par cancer ou infection était également plus faible chez les patients ayant les cholestérolémies les plus hautes. Dans une dernière étude française, parue en 1989 dans Lancet (49), menée sur un petit échantillon de 92 femmes âgées en moyenne de 82,2 ans, vivant en maison de retraite, et suivies pendant 5 ans, exemptes de tout cancer hormis une seule patiente à l'autopsie, la mortalité était la plus faible pour un taux de cholestérol de 7 mmol/l (2,71 g/l), 5,2 fois plus importante pour une cholestérolémie de 4 mmol/l (1,55 g/l), et 1,8 fois plus importante lorsque la cholestérolémie est supérieure à 8,8 mmol/l (3,4 g/l). (figure 3 et 4).

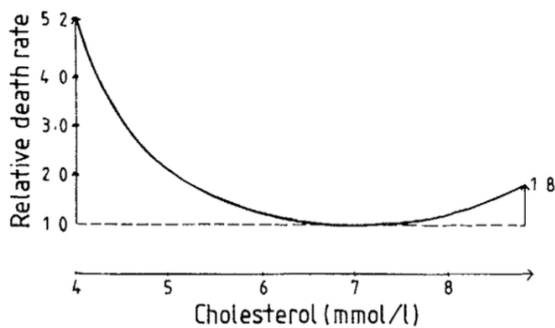


figure 3:

Risque relatif de mortalité selon la cholestérolémie chez 92 femmes âgées (âge moyen 82,2 ans à l'inclusion) institutionnalisées, après 5 années de suivi, d'après (44)

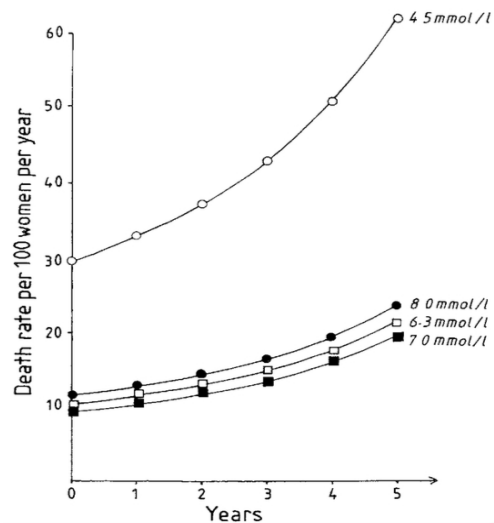


figure 4:

Décès pour 100 femmes par an chez 92 femmes âgées (âge moyen 82,2 ans à l'inclusion) au cours de l'étude selon leur cholestérolémie, d'après (44)

Le même auteur retrouvait encore ce schéma pour des femmes nonagénaires (âge moyen 89,9 ans) suivies 7 ans: la mortalité est la plus basse pour un cholestérol de 7,2 mmol/l (2,79 g/l), elle est 5,5 fois supérieure pour un cholestérol de 2,9 mmol/l (1,12 g/l) et seulement 1,5 fois supérieure pour un cholestérol de 9,3 mmol/l (3,60 g/l).

Ces deux dernières études, qui apparaissent dans les recommandations de l'AFSSAPS de mars 2005, insistent sur le fait qu'après 80 ans, l'analyse des cohortes épidémiologiques montre que le rôle du cholestérol, probablement en interaction avec de nombreux autres facteurs, n'apparaît plus dans la prédiction de la mortalité cardiovasculaire, et qu'après cet âge, la baisse progressive de la cholestérolémie, probablement liée à des pathologies diverses, est un puissant indicateur de la mortalité globale (48, 49).

L'élément temps chez le sujet âgé

Le délai dans lequel se manifeste le bénéfice du traitement est important chez le sujet très âgé. Les études menées chez l'adulte plus jeune montrent que le risque de cardiopathie ischémique diminue légèrement dans les deux ans qui suivent la baisse du cholestérol et la pleine réduction n'est obtenue que dans les 5 ans. La méta-analyse de Law (50) chez l'adulte plus jeune concluait dans la tranche d'âge 55-64 ans à une réduction moyenne du risque de 7% dans les 2 ans, 22% entre 2 et 5 ans et 25% après 5 ans de traitement.

N'ayant pas d'études similaires réalisées après 80 ans, les résultats sont difficilement extrapolables chez le sujet très âgé.

L'espérance de vie mais aussi la qualité de la survie sont des facteurs essentiels à prendre en compte. En 2000, l'espérance de vie à 85 ans était de 6,5 ans pour les femmes et 5,2 ans pour les hommes, dont un peu moins de 2 ans sans incapacité.

Aspect coût-efficacité chez le sujet très âgé

Il n'existe pas à ce jour d'étude prenant en compte l'aspect coût-efficacité du traitement des hyperlipidémies chez la personnes très âgées.

D'après l'étude de Gover (51) réalisée chez les sujets plus jeunes, le bénéfice du traitement des dyslipidémies serait déjà plus important chez l'adulte d'âge moyen que chez le sujet de 70 ans.

En terme d'années de vie sauvées (AVS), le bénéfice est plus net pour les sujets à haut risque et diminue nettement avec l'âge:

A l'âge de 40 ans, l'étude retrouve 4,65 AVS chez l'homme à risque élevé et 2,5 AVS chez l'homme à faible risque, contre respectivement 0,65 et 0,75 AVS chez l'homme et la femme à haut risque à 70 ans, ainsi que 0,43 et 0,25 AVS chez l'homme et la femme à faible risque à 70 ans.

Sexe	Âge	Pas de maladie cardio-vasculaire	Maladie cardio-vasculaire déclarée	Maladie cardio-vasculaire déclarée
		Risque faible	Risque faible	Risque élevé
Homme	40 ans	2,5	3,84	4,65
	70 ans	0,43	0,74	0,65
Femme	70 ans	0,25	0,58	0,75

Tableau: Années de vie gagnées grâce à la baisse des lipides en fonction de l'âge, du sexe, de l'existence d'une maladie vasculaire déclarée et du risque cardiovasculaire, d'après Gover (51).

G. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE NON MEDICAMENTEUSE APRES 80 ANS: REGIME ALIMENTAIRE ET ACTIVITE PHYSIQUE

L'athérosclérose étant une maladie multifactorielle, et des facteurs non mesurés associés au métabolisme des lipides, l'inflammation, la réponse immunitaire, la sécrétion des hormones sexuelles pourraient avoir un effet indépendant sur le risque de cardiopathie ischémique chez les sujets âgés.

Chez le sujet très âgé, il faut tenir compte des facteurs de risque cardiovasculaire, afin de définir des objectifs thérapeutiques, mais d'autres éléments sont nécessaires à prendre en compte:

- le bénéfice attendu pour le malade

- son espérance de vie, car pour qu'un traitement apporte un bénéfice encore faut-il qu'il ait le temps de modifier le pronostic.

- la présence de pathologies associées, des pathologies athéromateuses étant un argument pour proposer un traitement, alors qu'en présence de pathologies sévères, les interventions diététiques risquent d'altérer la qualité de vie.

- l'état intellectuel, la compréhension du but du traitement étant un élément essentiel pour le suivi des conseils diététiques sans excès.

- les attentes et les désirs du malade, qui devraient être prise en compte par le praticien après 80 ans.

Le praticien veillera donc à vérifier le caractère permanent et réel de la dyslipidémie en effectuant deux ou trois analyses biologiques par l'exploration d'une anomalie lipidique, éliminera les hyperlipidémies secondaires, appréciera les différents facteurs de risque, l'état général du malade, les pathologies associées, la motivation du malade vis-à-vis du traitement, les signes d'atteinte athéroscléreuse.

En prévention primaire, l'instauration d'une statine n'est pas recommandée après 80 ans, et celle-ci devrait être poursuivie lorsque l'hypercholestérolémie est importante, chez un patient en bon état général avec une espérance de vie a priori supérieure à 2 ans, et que les autres facteurs de risque sont contrôlés. En prévention secondaire, il semble logique de proposer un traitement après 80 ans, médicamenteux ou non, en prenant toujours en compte le bénéfice attendu pour le malade.

REGIME ALIMENTAIRE DU PATIENT AGE DYSLIPIDEMIQUE

Chez l'adulte plus jeune un régime alimentaire adapté peut faire espérer une réduction de 15 à 20% de la cholestérolémie, avec en pratique une baisse moyenne de 5,3% après 6 mois de régime.

La mise en place d'un régime spécifique adapté au patient âgé dyslipidémique après 80 ans fait partie de la prise en charge. Pour autant, sa mise en place au sens des recommandations établies et

détaillées précédemment peut s'avérer difficile voire délétère chez le patient âgé.

La notion de plaisir liée à l'alimentation chez la personne âgée est à prendre en compte par le praticien après 80 ans. Il sera délicat de prescrire un régime à une personne très âgée en raison d'un risque de malnutrition avec des conséquences graves en terme de morbi-mortalité. Prescrire un régime restrictif, recommandé chez le sujet plus jeune, est discutable en prévention primaire après 80 ans. La qualité de vie des personnes âgées institutionnalisées est à prendre en compte par le praticien.

Les recommandations de l'AFSSAPS détaillées précédemment sur la prise en charge nutritionnelle du patient dyslipidémique établie chez le sujet plus jeune doivent être adaptées chez le sujet de plus de 80 ans:

- un contrôle du poids par une réduction de 10% du poids corporel en 6 mois, conseillé chez le sujet plus jeune, peut par exemple s'avérer délétère chez le patient âgé.

- une compensation de la réduction calorique due à la restriction lipidique par des glucides simples et complexes chez le sujet plus jeune, peut également être adaptée chez le sujet âgé en privilégiant plutôt l'apport protéique souvent défaillant à cet âge.

- un conseil minimal de restriction des fromages et charcuteries sauf les jours de fêtes, une augmentation de la consommation de poissons, de fruits et légumes, de fibres alimentaires comme l'avoine ou le soja, l'apport de stérols végétaux semblent en revanche être des objectifs réalisables dans les maisons de retraite.

On insiste plus actuellement dans la prise en charge nutritionnelle sur les différents types de graisses que sur la réduction des apports lipidiques totaux. Ces conseils s'accordent bien avec le régime méditerranéen, ayant fait l'objet de nombreuses études, et dont on dit qu'il serait le plus adapté à l'homme, et qu'il serait associé à une réduction significative de la mortalité chez les plus de 70 ans.

Ce régime alimentaire, inscrit en 2010 au patrimoine culturel immatériel de l'humanité par l'UNESCO, est un ensemble de pratiques alimentaires variables selon les pays et régions, regroupant plus de vingt pays bordant la Méditerranée. On peut citer parmi les cuisines concernées au nord de la mer Méditerranée la cuisine provençale, italienne, grecque, turque, à l'Est la cuisine syrienne, libanaise, israélienne, palestinienne, au Sud la cuisine marocaine, tunisienne, algérienne, égyptienne, à l'Ouest la cuisine espagnole, portugaise, et au Centre la cuisine crétoise, maltaise, chypriote. Cette pratique alimentaire traditionnelle est caractérisée par la faible consommation de viande et produits laitiers, et par une consommation abondante de fruits, légumes, huile d'olive et céréales.

Les caractéristiques principales du régime méditerranéen sont les suivantes:

- **une consommation modérée de vin rouge au cours du repas.**
- **une faible consommation de viandes, particulièrement la viande rouge.**
- **une abondance de légumes.**

- **une consommation abondante de fruits, dont les fruits à coque** (amandes, noix, pistache, noisette, arachide).
- **une consommation d'acides gras monoinsaturés par la consommation quasi-exclusive d'huile d'olive et une faible quantité d'acides gras saturés.**
- **une consommation de légumineuses ou fabacées, à haute teneur protéique d'origine végétale:** soja, haricot, pois, lentille, pois chiche, fève, féverole, luzerne, trèfle, lupin, haricot mungo, vesces, gesses, palissandre, sainfoin, réglisse, lotier corniculé, fenugrec.
- **une consommation faible ou inexistante de produits laitiers**
- **une consommation de poisson, mais restant limitée.**

Un bénéfice sur la mortalité coronarienne et la mortalité toute cause a été étudié, notamment en prévention secondaire en post infarctus du myocarde dans une étude intitulée *Lyon Diet Heart Study* (52). Une étude plus récente parue en 2009 dans le BMJ réalisée dans 10 pays européens avec 23349 participants concluait que les composantes du régime méditerranéen qui étaient plus significativement associées à une diminution de la mortalité étaient une consommation modérée d'alcool, une faible consommation de viandes et graisses animales, une consommation élevée de légumes, fabacées, fruits et noix, huile d'olive, et qu'à contrario l'augmentation de la consommation de poissons et de céréales et la diminution des produits laitiers semblaient moins associés à un faible risque de mortalité (53).

La mise en place de conseils diététiques adaptés aux personnes âgées dyslipidémiques en EHPAD s'accorde difficilement avec les recommandations actuelles de prise en charge des dyslipidémies établies chez le sujet plus jeune. La mise en place de recommandations individualisées semble plus applicable à cette population et à celle chaque individu. La capacité d'appréciation générale, véritablement bio-psycho-sociale, du contexte du patient qu'il a en face de lui, afin de lui apporter le soin qui semble le plus approprié, serait ainsi à privilégier.

Les connaissances qu'apportent les recommandations de l'*Evidence Based Medecine* et la médecine des cohortes doivent avoir une valeur pédagogique pour le praticien, celui-ci devant adapter sa prise en charge à l'individu dans sa singularité.

ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE AUX PERSONNES AGEES (APA)

Les programmes de prévention par l'activité physique en gérontologie sont en plein essor depuis les années 2000, le but étant d'accroître l'espérance de vie sans incapacité. Le manque d'activité physique a été identifié comme l'un des trois principaux comportements de santé, avec le tabac et les habitudes alimentaires, qui ensemble sont responsables d'environ 50% de la mortalité globale. Les personnes âgées représentent la part de la population la moins active physiquement, alors que c'est également celle qui, sur le plan démographique croît le plus.

L'activité physique régulière abaisse la mortalité chez le sujet âgé. Le bénéfice est observé pour des activités modestes, comme la marche 4 heures par semaine, et le risque de cardiopathie ischémique

diminue avec la distance de marche. **Les sujets âgés qui ont une activité physique régulière, même modérée, ont des taux de HDL-cholestérol supérieurs à ceux qui ont une activité physique faible ou nulle** (54). Chez les femmes âgées actives, les taux élevés de cholestérol sont dus à des taux élevés de HDL-cholestérol, ces taux étant plus élevés que les sédentaires.

D'après le travail des Drs Blain et Vuillemin (55), l'activité physique réduirait l'incidence des pathologies vasculaires en prévenant et en réduisant l'effet des facteurs de risque cardiovasculaires tels que le tabac, l'hypertension artérielle, en réduisant les à-coups tensionnels observés sur le nycthémère chez le sujet âgé. **Il existerait une supériorité des programmes personnalisés privilégiant l'échauffement et l'association d'exercices d'endurance et contre résistance, permettant une amélioration combinée des fonctions cardiovasculaires et musculaire.**

Par ailleurs selon cette publication, l'activité physique chez les personnes âgées réduirait la perte osseuse liée à l'âge, améliorerait la fonction d'équilibration, réduisant ainsi les chutes et fractures chez le sujet âgé, elle participerait au maintien de l'équilibre nutritionnel et à la préservation du rapport masse grasse/masse maigre et réduirait l'insulinorésistance accompagnant l'avancée en âge. Elle aurait de plus une influence bénéfique sur la fonction psychologique en améliorant les capacités cognitives et réduirait l'incidence de la dépression. Enfin, l'activité physique à cet âge semblerait réduire l'incidence de certains cancers, colique et mammaire notamment.

Une étude longitudinale réalisée sur une durée de 42 ans a permis de démontrer que **l'association entre l'activité physique et la mortalité est constante dans tous les groupes d'âge, et indépendante de l'âge au début de l'étude (entre 22 et 75 ans)**, contrairement à d'autres facteurs de risque comme le cholestérol et le tabac dont l'association avec la mortalité diminue avec l'âge (56).

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2010 (57) stipulent que:

- **Les personnes âgées devraient pratiquer au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée ou soutenue.**
- **L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes**
- **Pour pouvoir en retirer des bénéfices supplémentaires sur le plan de la santé, les personnes âgées devraient augmenter la durée de leur activité d'endurance d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée ou soutenue.**
- **Les personnes âgées dont la mobilité est réduite devraient pratiquer une activité physique visant à améliorer l'équilibre et à prévenir les chutes au moins trois jours par semaine.**
- **Des exercices de renforcement musculaire faisant intervenir les principaux groupes musculaires devraient être pratiqués au moins deux jours par semaine.**

- **Lorsque les personnes âgées ne peuvent pratiquer la quantité recommandée d'activité physique en raison de leur état de santé, elles devraient être aussi actives physiquement que leurs capacités et leur état le leur permettent.**

Un bilan médical et par un kinésithérapeute est nécessaire avant la pratique d'une activité physique chez le sujet âgé, la vérification de la tolérance clinique pourra être proposée (saturométrie de pouls, électrocardiogramme d'effort sur ergocycle). Chez les sujets âgés fragiles, les facteurs limitant l'activité globale (diminution du pouvoir de discrimination et d'intégration central, émoussement sensoriel et de sensibilité proprioceptive, altération de la thermorégulation, de l'équilibre hydrique, dénutrition..) seront évalués afin de ne pas induire d'effets indésirables ou aggraver une pathologie sous jacente. La profession d'enseignant en activité physique adaptée est inscrite au registre national des certifications professionnelles depuis 2006 et intervient en collaboration avec les kinésithérapeutes, les psychomotriciens et les ergothérapeutes.

DEUXIEME PARTIE: ETUDE EN MEDECINE GENERALE. POURSUITE DE LA PRESCRIPTION DE STATINES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 80 ANS INSTITUTIONALISES DANS LES LANDES EN 2014.

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

La prescription et le renouvellement des statines dans les établissements d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes fait partie de la pratique quotidienne pour le médecin généraliste.

Les prescriptions de statines, nombreuses, notamment en prévention secondaire, sont souvent instaurées en milieu hospitalier au décours d'un accident neuro-vasculaire ou coronarien. Le médecin généraliste joue un rôle essentiel dans la surveillance et l'évaluation du bénéfice-risque des prescriptions au long court, et doit pour cela être au fait des indications, objectifs recherchés, effets secondaires et interactions médicamenteuses possibles pour chaque thérapeutique afin de garantir la sécurité de chaque patient. Le rôle du médecin généraliste dans la surveillance des prescriptions est capital pour les patients de plus de 80 ans en EHPAD, en collaboration avec l'équipe soignante chargée de la distribution des médicaments, car la quasi-totalité des patients institutionnalisés ne sont souvent plus à même de connaître leur traitement habituel lorsqu'on les interroge à ce sujet.

Pour le praticien, la décision de traiter ou non après 80 ans doit tenir compte non seulement du taux de LDL-cholestérol et des facteurs de risques associés, mais également du bénéfice pour le malade: l'espérance de vie (le traitement aura-t-il le temps de modifier le pronostic?), la présence de pathologies associées (des pathologies athéromateuses étant un argument pour proposer un traitement alors qu'en présence de pathologies sévères, les interventions diététiques risquent d'altérer la qualité de vie), des attentes du malade et de son état intellectuel (le malade est-il capable de bien comprendre le but du traitement, de suivre les conseils diététiques sans excès?).

L'objectif principal de cette étude:

L'objectif principal de cette étude descriptive était d'évaluer en détail la prescription en cours en 2014 chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés dans les Landes à Mont-de-Marsan et sa proche périphérie, et de déterminer si ces prescriptions devaient être maintenues ou non.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient les suivants:

- évaluer l'ampleur des situations où une dyslipidémie secondaire était possible
- évaluer la surveillance clinique et biologique en cours, et les situations où des effets indésirables liés aux statines étaient rapportés afin de définir des situations à risque
- évaluer l'obtention des objectifs recommandés en terme de LDL-cholestérol au sens des recommandations en vigueur

II. MATERIEL ET METHODE

A. TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude descriptive s'étendant sur une période de un an, c'est à dire:

- transversale: image instantanée d'une population
- de prévalence: mesure à un temps donné dans un échantillon donné
- analytique: elle vise à analyser des données en vue de répondre à une question spécifique

B. CRITERES D'INCLUSION

Etaient inclus, les personnes âgées:

- d'âge supérieur ou égal à 80 ans
- vivant au sein d'un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
- en hébergement permanent au sein de la structure
- chez qui une prescription de statine en prévention primaire ou secondaire était en cours au moment de leur inclusion.

C. REALISATION

Après contact des directeurs et médecins coordinateurs de chaque structure, nous avons obtenu l'accord de neuf établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes de Mont-de-Marsan et sa proche périphérie, à savoir:

- l'EHPAD de Saint Pierre du Mont, comptant 88 résidents
- l'EHPAD du Marsan, comptant 93 résidents
- l'EHPAD Jeanne Mauléon, comptant 80 résidents
- l'EHPAD de Tartas, comptant 93 résidents
- l'EHPAD de Souprosse, comptant 60 résidents
- l'EHPAD de Mugron, comptant 80 résidents
- l'EHPAD de Pontonx-sur-Adour, comptant 70 résidents
- l'EHPAD de Villeneuve de Marsan, comptant 115 résidents
- l'EHPAD de Saint Sever, comptant 75 résidents

Nous avons accès à l'ensemble des dossiers médicaux informatisés et papiers, à l'exception des EHPAD de Mugron et Pontonx-sur-Adour où les données ont été collectées au sein des dossiers médicaux papiers des patients uniquement, ces deux établissements étant en cours d'informatisation.

D. RECUEIL DE DONNEES

Pour chaque résident, les données recueillies dans cette étude étaient épidémiologiques, cliniques, et biologiques, à savoir:

- l'établissement d'accueil

- l'âge et le sexe
- les facteurs de risque cardiovasculaires s'ajoutant à l'âge:
 - antécédents familiaux coronariens précoces (infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin),
 - hypertension artérielle permanente traitée ou non,
 - tabagisme en cours ou sevré depuis moins de 3 ans,
 - diabète de type 2 traité ou non,
 - HDL-cholestérol bas, inférieur à 0,40 g/l
- l'indice SCORE lorsque l'ensemble des paramètres nécessaires au calcul étaient réunis : âge, valeurs de HDL et LDL-cholestérol en 2014, chiffres tensionnels récents, existence ou non d'un diabète de type 2, tabagisme actuel ou sevré dans les trois dernières années (cf annexe : calcul de l'indice SCORE)
- l'état général du patient, évalué par l'échelle OMS:
 - OMS 1: restreints pour des activités physiques importantes mais restaient ambulants et capables de fournir un travail léger.
 - OMS 2: capables de se prendre en charge mais incapables de fournir un travail, passant moins de 50% du temps au lit.
 - OMS 3: capacité de prise en charge propre plus limitée, passant plus de 50% du temps au lit ou dans une chaise.
 - OMS 4: grabataires, incapables de se prendre en charge et totalement confinés au lit ou dans une chaise.
- l'âge d'introduction de la statine, avant ou après 80 ans
- le type de prévention cardiovasculaire, primaire ou secondaire
- la statine en cours et son dosage
- la prescription en dénomination commune internationale (DCI) ou en molécule princeps
- l'existence ou non de causes possibles de dyslipidémie secondaires: iatrogènes, diabète déséquilibré (HBA1c > 8%), endocrinopathie (hypothyroïdie ou hypercorticisme), insuffisance rénale à partir du stade 2 (clairance < 60ml/min ou syndrome néphrotique), affections hépatiques (alcoolisme chronique, insuffisance hépatique)
- l'existence ou non d'effets indésirables clinique et/ou biologique
- le taux du LDL-cholestérol (en g/l) avant introduction de la statine
- l'existence ou non d'un dernier bilan lipidique et d'un taux de LDL-cholestérol au cours des 12 derniers mois
- l'existence ou non d'une surveillance des transaminases et des CPK au cours des 12 derniers mois
- l'obtention ou non de l'objectif de LDL-cholestérol recommandé
- l'existence d'un LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/l ou non, plus bas que les recommandations en vigueur

E. ANALYSE

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Excel.

III. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

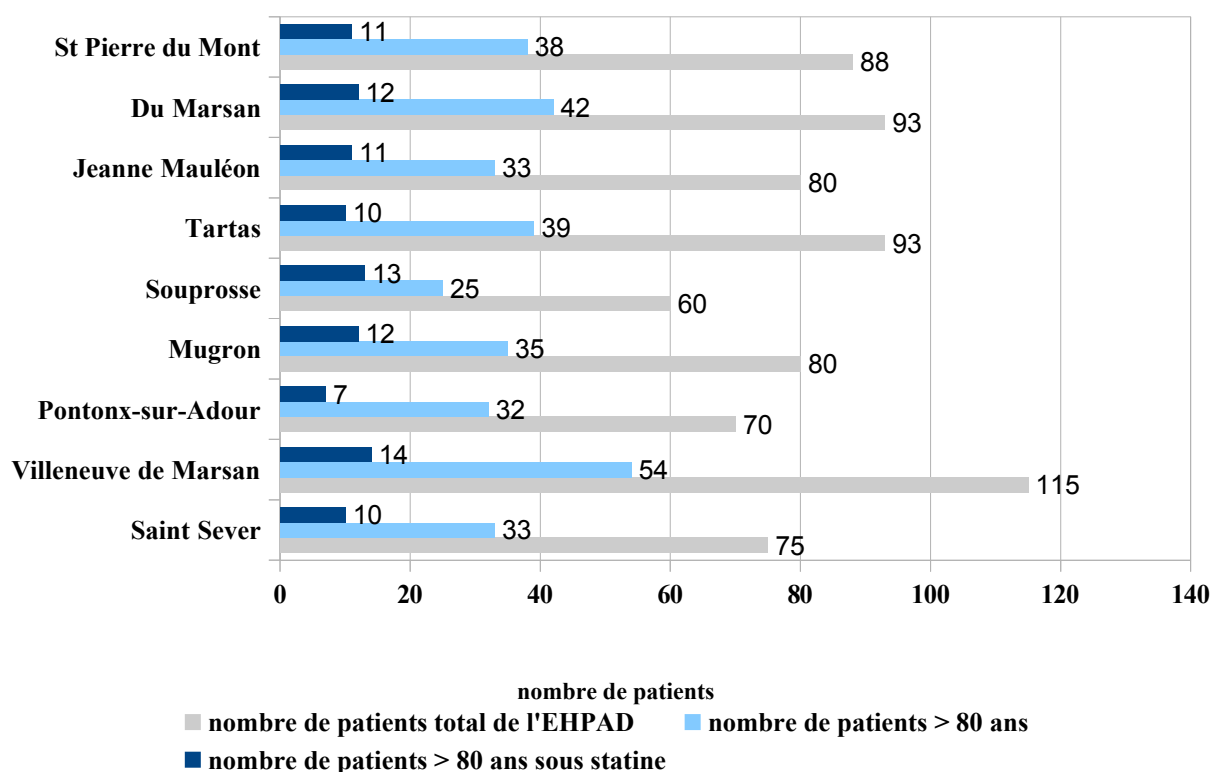
1) Etablissement d'accueil

Au total, 100 patients obtenaient les critères suffisants pour être inclus dans cette étude sur un total de 754 résidents au sein des neuf établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ayant accepté de participer à l'étude.

Dans cette étude, les résidents de plus de 80 ans sous statine en EHPAD représentaient 31,1% des résidents parmi les plus de 80 ans, et 13,3% des résidents tous âges confondus.

La répartition des patients sous statine selon l'établissement ainsi que le nombre de résidents total par structure d'accueil est présentée dans la figure 1.

figure 1: répartition des patients sous statine selon l'établissement

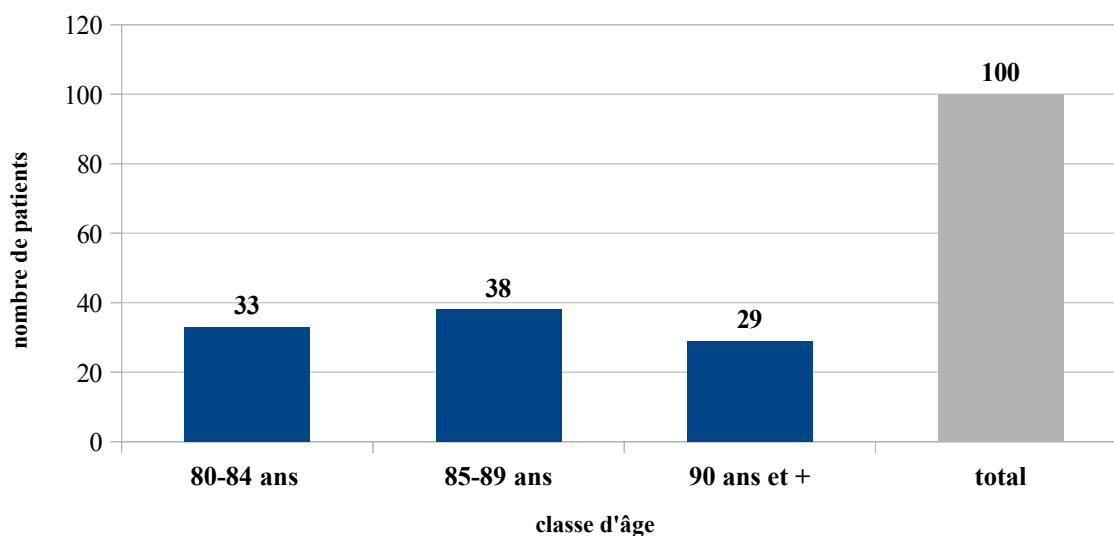


2) Sexe et âge

Parmi les patients inclus, on comptait 68 femmes et 32 hommes, soit environ 2/3 de femmes et 1/3 d'hommes. L'âge moyen des patients inclus sous statine était de 87 ans (écart-type: 4,5 ans) avec un âge minimum de 80 ans et un âge maximum de 96 ans.

En distinguant trois catégories d'âge, les 80-84 ans représentaient 33 patients, les 85-89 ans comprenaient 38 patients et les plus de 90 ans comprenaient 29 patients. (figure 2).

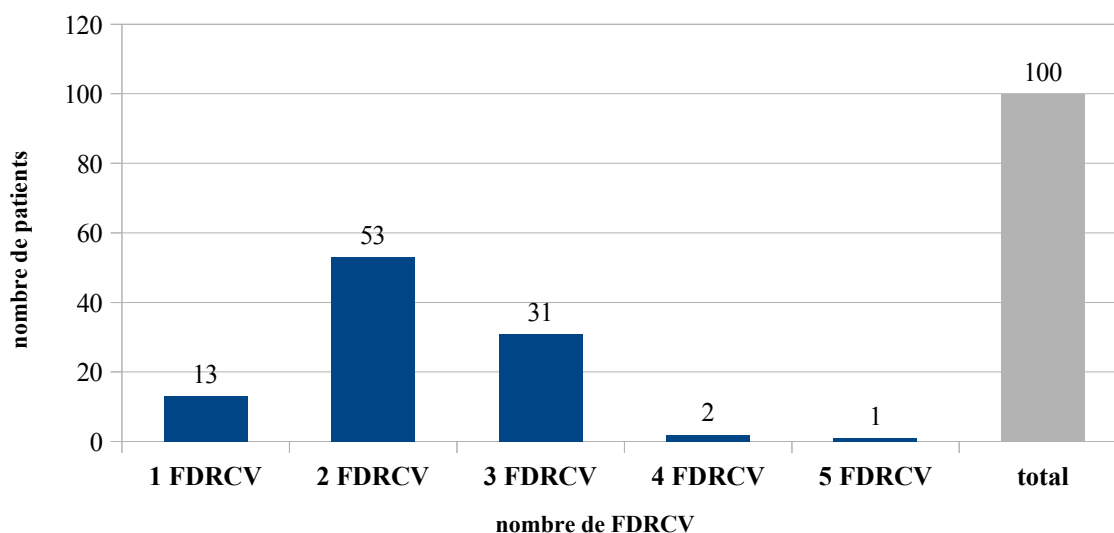
figure 2: répartition des patients par classe d'âge



3) Facteurs de risque cardiovasculaire et indice SCORE

Les patients présentaient **en moyenne deux facteurs de risque cardiovasculaire dont l'âge**, avec un minimum d'un seul facteur de risque (c'est à dire uniquement l'âge par définition), et un maximum de 5 facteurs de risque pour un seul résident. Leur répartition est résumée dans la figure 3.

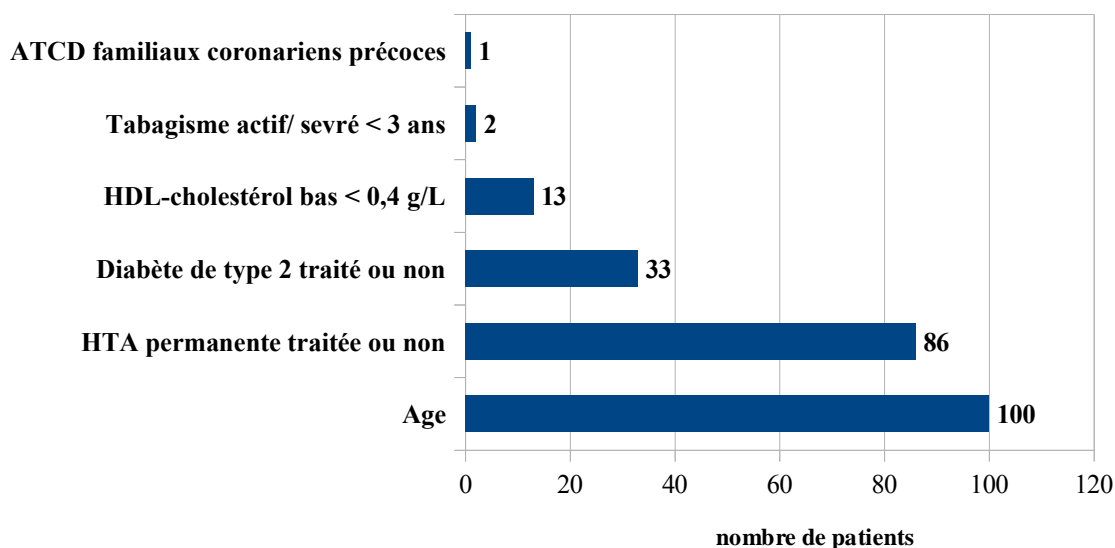
figure 3: répartition des patients selon leur nombre de FDRCV



Après l'âge retrouvé par définition chez les 100 patients de l'étude, l'analyse qualitative des facteurs de risque retrouvait une prévalence très importante de l'hypertension artérielle permanente (traitée ou non) avec 86 patients. Le diabète de type 2 (traité ou non) concernait 33 patients, le HDL-cholestérol bas était retrouvé chez 13 patients parmi ceux qui étaient surveillés, un tabagisme actif

ou sévère depuis moins de trois ans chez 2 patients, et un antécédent familial précoce chez une patiente (figure 4).

figure 4: répartition des facteurs de risque cardiovasculaire



L'indice SCORE, au centre des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2011 dans la prise en charge des dyslipidémies, permet d'évaluer le pourcentage de risque théorique d'évènement cardiovasculaire à 10 ans pour un patient donné comme nous l'avons vu dans la recherche documentaire. Le tableau 1 présente la répartition des patients en fonction de leur indice SCORE actuel et le pourcentage théorique d'évènement coronarien à 10 ans correspondant.

Cet indice SCORE permet de définir plusieurs populations à risque selon ces mêmes recommandations:

- les patients à **risque cardiovasculaire modéré** lorsque l'indice SCORE ne dépasse pas 5
- les patients à **haut risque cardiovasculaire** lorsque l'indice SCORE est entre 6 et 9
- les patients à **très haut risque cardiovasculaire** lorsque l'indice SCORE est supérieur ou égal à 10

Tableau 1: répartition des patients en fonction de leur indice SCORE actuel.

Indice SCORE	Nombre de patients	% théorique de risque CV à 10 ans
--------------	--------------------	-----------------------------------

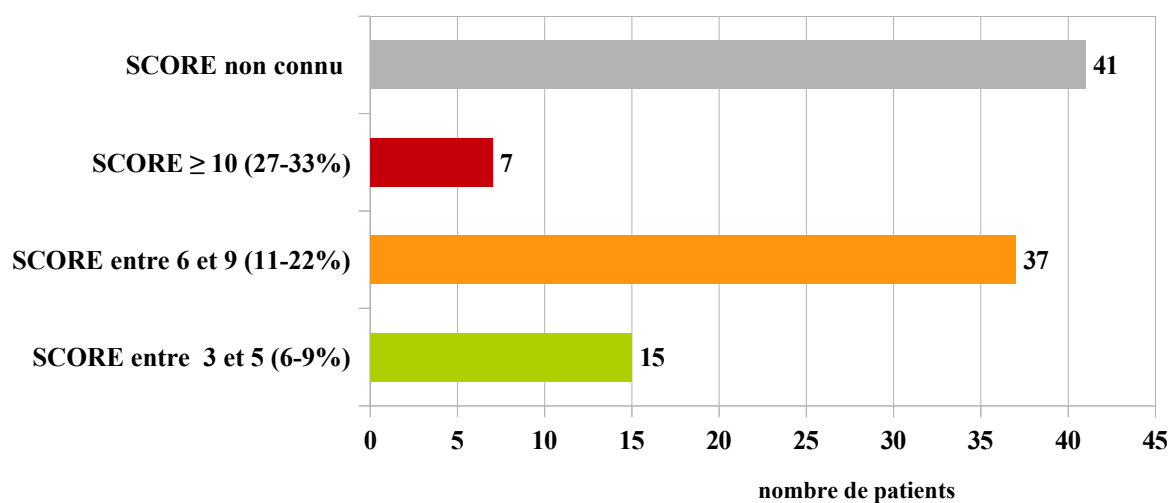
		correspondant
Non calculable	41	Non connu
3	3	6,00%
4	6	7,00%
5	6	9,00%
6	5	11,00%
7	14	14,00%
8	11	18,00%
9	7	22,00%
10	4	27,00%
11	3	33,00%
TOTAL	100	

Dans cette étude, l'indice SCORE n'a pu être calculé que pour 59 patients. Parmi eux la majorité des patients, soit 37 patients étaient à haut risque cardiovasculaire avec un indice SCORE entre 6 et 9. On retrouvait ensuite 15 patients à risque cardiovasculaire modéré avec un indice SCORE entre 3 et 5, et 7 patients à très haut risque cardiovasculaire avec un indice SCORE supérieur ou égal à 10.

Chez 41 patients l'indice SCORE ne pouvait pas être calculé, le plus souvent par manque d'exploration d'une anomalie lipidique récente (figure 5).

figure 5: répartition des patients en fonction de leur indice SCORE

(% théorique d'évènement coronarien à 10 ans)



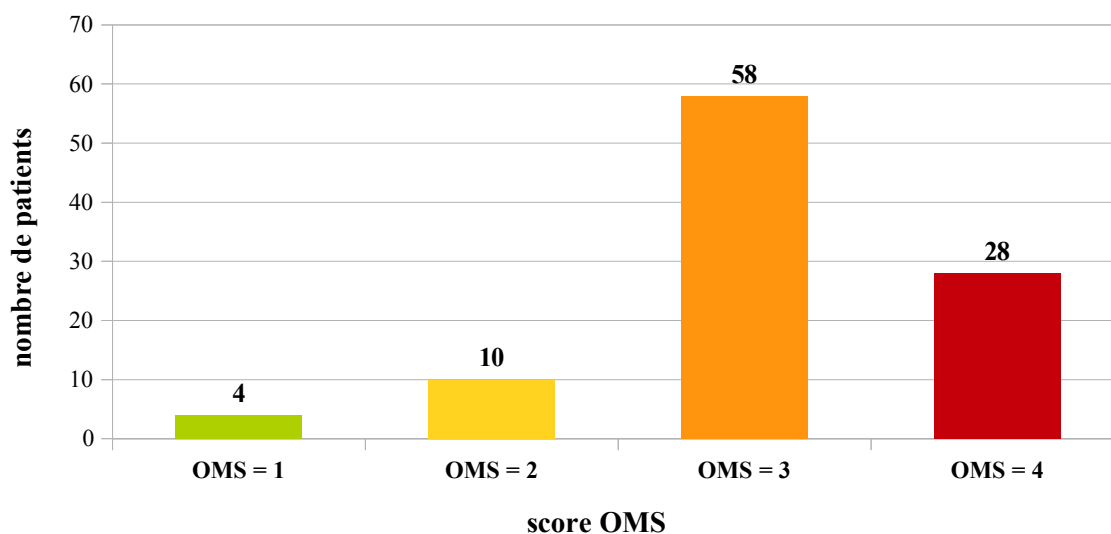
Parmi les 59 patients chez qui l'indice SCORE était calculable, 63% d'entre eux étaient considérés à haut risque cardiovasculaire, 25% d'entre eux étaient considérés à risque cardiovasculaire modéré, et 12% d'entre eux étaient considérés à très haut risque cardiovasculaire.

4) Etat général des patients sous statine par l'échelle OMS

Dans cette étude, l'état général des patients de plus de 80 ans institutionnalisés et sous statine était globalement très altéré, puisque près d'un tiers d'entre eux (28%) étaient grabataires avec un score OMS à 4, et un peu plus de la moitié (58%) avaient un score OMS à 3.

Les patients en meilleur état général représentaient peu de patients, puisqu'ils étaient 10% avec un score OMS à 2, et seulement 4% avaient un score OMS à 1. (figure 6).

figure 6: répartition des patients selon leur état général (score OMS)

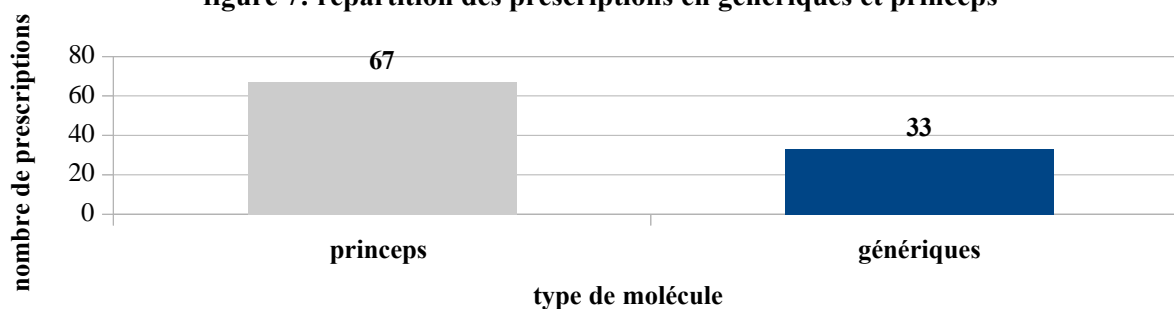


B. CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION ACTUELLE DE STATINES CHEZ LES PLUS DE 80 ANS EN INSTITUTION

1) Prescriptions de génériques et de princeps

Les prescriptions de molécules princeps, non génériquées, étaient toujours majoritaires à cet âge et représentaient 67% des prescriptions, soit plus de 2/3 d'entre elles. Les prescriptions de génériques ne représentaient que le tiers des prescriptions (33%) (figure 7).

figure 7: répartition des prescriptions en génériques et princeps



2) Indication thérapeutique en prévention primaire ou secondaire

L'étude totalisait 43 patients en situation de prévention primaire contre 57 patients en prévention secondaire.

En prévention primaire, nous avons retenu qu'environ le tiers des patients étaient à haut risque cardiovasculaire et que deux tiers d'entre eux n'étaient pas à haut risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'AFSSAPS:

- 15 patients sur 43 étaient considérés à haut risque cardiovasculaire, et avaient d'emblée un

objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1 g/l. Ils présentaient soit une hypercholestérolémie familiale, soit le plus souvent une HTA sévère, ou un diabète de type 2 à haut risque (comprenant soit une néphropathie, soit au moins deux facteurs parmi l'âge, les antécédents familiaux coronariens précoces, le tabac, l'hypertension artérielle, un HDL-cholestérol bas < 0,4 g/l, une micro-albuminurie >30 mg/24h).

- 28 patients sur 43 n'étaient pas considérés à haut risque cardiovasculaire.

En prévention secondaire, la statine était prescrite chez près de 65% des patients pour une seule comorbidité:

- 14 patients avaient une coronaropathie seule,
- 2 patients avaient une AOMI symptomatique seule,
- 21 patients avaient un antécédent d'AVC ou de sténose carotidienne symptomatique seul.

Chez près de 30% des patients la statine était prescrite en prévention secondaire pour deux comorbidités:

- 6 patients pour une coronaropathie et une AOMI symptomatique,
- 11 patients pour une coronaropathie et un antécédent d'AVC ou sténose carotidienne symptomatique.

Enfin chez environ 5% des patients la statine était prescrite en prévention secondaire pour les trois comorbidités:

- 3 patients en prévention secondaire présentaient les trois comorbidités (tableau 2 et figure 8).

Tableau 2: Indication en prévention primaire ou secondaire

	Fréquence (nombre de patients)	%
Prévention primaire	43	43
<i>A haut risque cardiovasculaire</i>	15	15
<i>Non à haut risque cardiovasculaire</i>	28	28
Prévention secondaire	57	57
<i>Coronaropathie (ATL-stenting, PAC)</i>	14	14

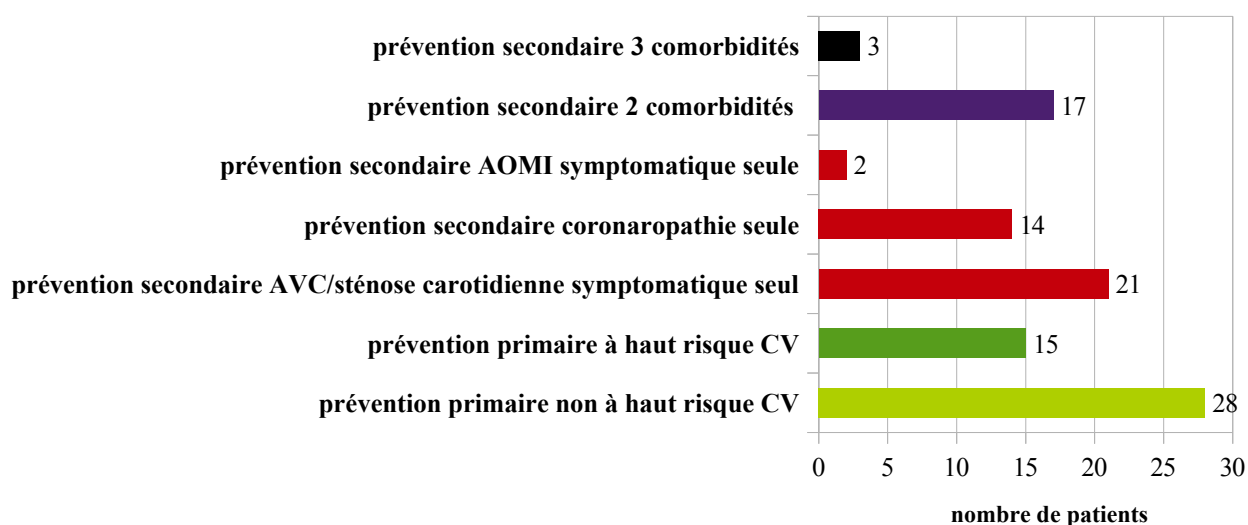
<i>AOMI symptomatique</i>	2	2
<i>AVC/sténose carotidienne symptomatique</i>	21	21
<i>Coronaropathie + AOMI symptomatique</i>	6	6
<i>Coronaropathie + AVC/sténose carotidienne symptomatique</i>	11	11
<i>Coronaropathie + AOMI symptomatique + AVC/sténose carotidienne symptomatique</i>	3	3

En prévention secondaire, les statines étaient majoritairement prescrites après un AVC ou une sténose carotidienne symptomatique, ou après une coronaropathie.

Au total, les prescriptions de statine en prévention secondaire étaient recensées pour:

- **35 patients après un accident vasculaire cérébral ou sténose carotidienne symptomatique,**
- **34 patients après une coronaropathie,**
- **11 patients après une AOMI symptomatique.**

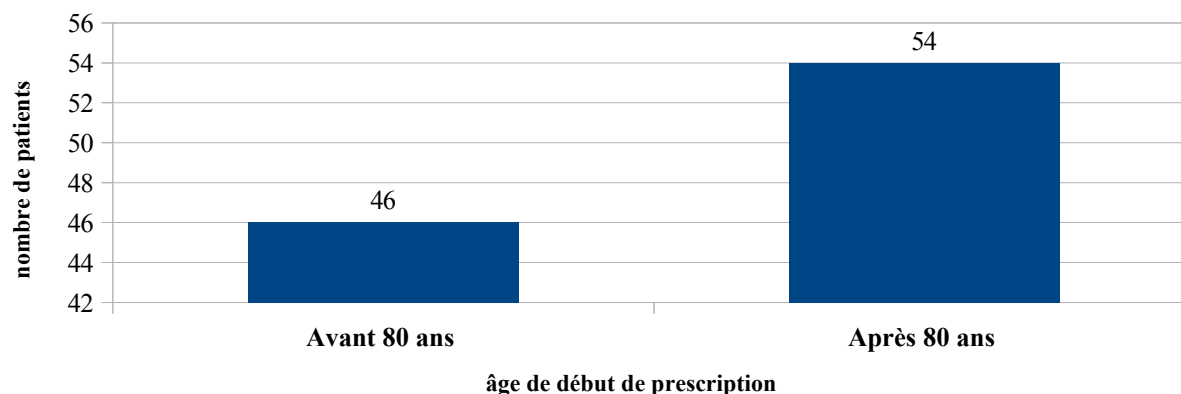
figure 8: répartition des patients selon le type de prévention



3) Âge du début de prescription de la statine

Les initiations de traitement par statines après l'âge de 80 ans représentaient 54 patients, soit un peu plus de la moitié des patients. Le traitement par statine a été débuté avant l'âge de 80 ans pour 46 patients, soit un peu moins de la moitié des patients. (figure 9).

**figure 9: répartition de l'âge de début de prescription de la statine
(quel que soit le type de prévention)**



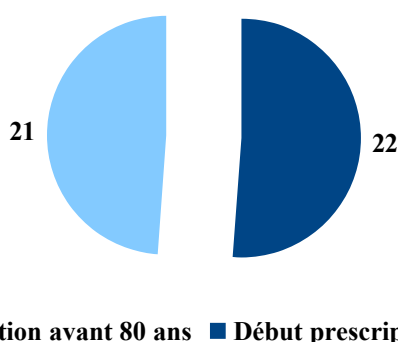
Répartition de l'âge de début de la statine en fonction du type de prévention

Parmi les 46 initiations avant l'âge de 80 ans, 21 patients étaient en prévention primaire et 25 patients en prévention secondaire. Parmi les 54 initiations après l'âge de 80 ans, 22 patients étaient en prévention primaire et 32 patients en prévention secondaire.

Les initiations tardives de statines après 80 ans semblaient globalement indépendantes du type de prévention puisque:

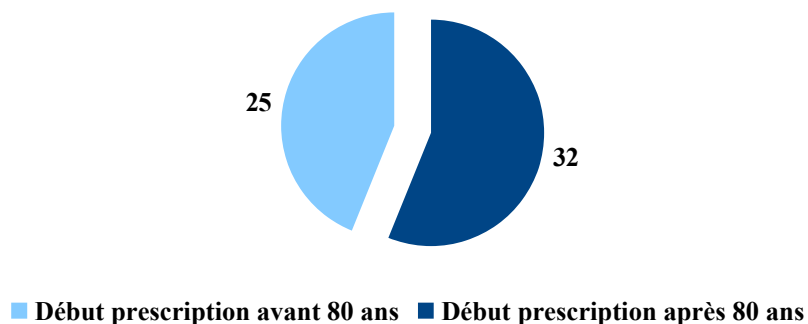
- en prévention primaire, la statine avait été introduite avant l'âge de 80 ans pour 21 patients (49%) et après l'âge de 80 ans pour 22 patients (51%) (figure 10).

**figure 10: âge de début de prescription de la statine en prévention primaire
(nombre de patients)**



- en prévention secondaire, la statine avait été introduite avant l'âge de 80 ans pour 25 patients (44%) et après l'âge de 80 ans pour 32 patients (56%) (figure 11).

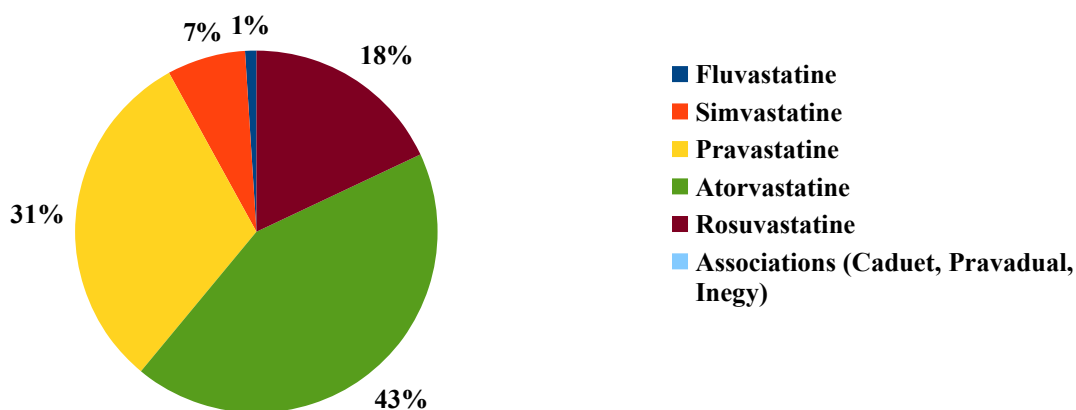
**figure 11: âge de début de prescription de la statine en prévention secondaire
(nombre de patients)**



4) Types de statines prescrites pour l'ensemble des patients

Dans la prescription en cours en 2014 au sein des EHPAD étudiées, la part la plus importante des prescriptions revenait à l'atorvastatine avec 43% du total des prescriptions, puis par ordre de fréquence décroissante la pravastatine avec 31% des prescriptions, la rosuvastatine avec 18% des prescriptions, la simvastatine avec 7% des prescriptions et la fluvastatine avec 1% des prescriptions (figure 12).

figure 12: répartition globale des statines prescrites



Détail des prescriptions selon le dosage de chaque molécule utilisée:

Statine prescrite	Nombre de patients	% patients
FLUVASTATINE	1	1,00%
fluvastatine 20 mg	0	0,00%
fluvastatine 40 mg	1	1,00%
fluvastatine 80 mg	0	0,00%
SIMVASTATINE	7	7,00%
simvastatine 10 mg	0	0,00%
simvastatine 20 mg	7	7,00%
simvastatine 40 mg	0	0,00%
PRAVASTATINE	31	31,00%
pravastatine 10 mg	2	2,00%
pravastatine 20 mg	17	17,00%
pravastatine 40 mg	12	12,00%
ATORVASTATINE	43	43,00%
atorvastatine 10 mg	16	16,00%
atorvastatine 20 mg	11	11,00%
atorvastatine 40 mg	10	10,00%
atorvastatine 80 mg	6	6,00%
ROSUVASTATINE	18	18,00%
rosuvastatine 5 mg	11	11,00%
rosuvastatine 10 mg	7	7,00%
rosuvastatine 20 mg	0	0,00%
PRAVADUAL 40/81 mg	0	0,00%
INEGY 10/20 ou 10/40 mg	0	0,00%
CADUET 5/10 ou 10/10 mg	0	0,00%
TOTAL	100	100,00%

Les trois molécules les plus prescrites (atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine) étaient les molécules les plus récentes et dont l'efficacité sur la baisse du LDL-cholestérol était la plus marquée, avec une proportion intéressante de pravastatine limitant le risque d'interactions médicamenteuses à cet âge.

Les associations CADUET® (atorvastatine/amlor), INEGY® (ezetimibe/simvastatine) et PRAVADUAL® (pravastatine/aspirine) n'ont pas été retrouvées. Un arrêt de commercialisation pour cette dernière a par ailleurs été établi fin juillet 2014.

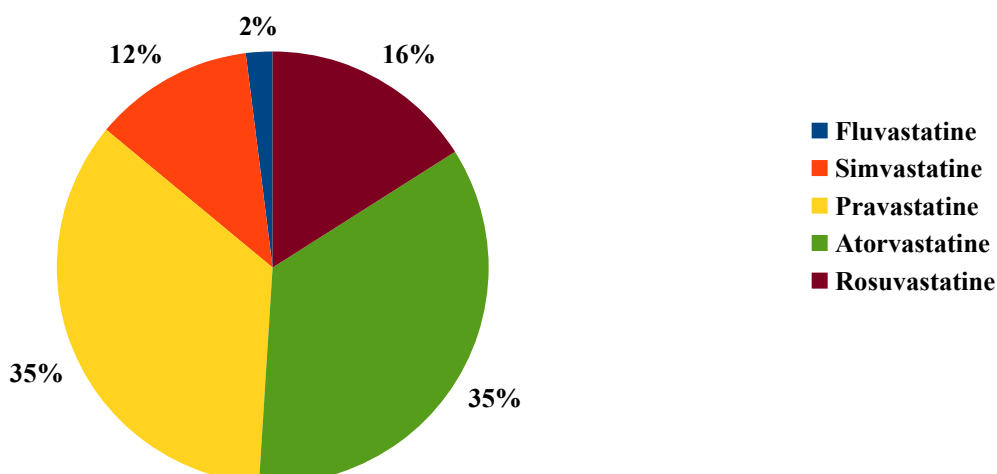
De forts dosages d'atorvastatine à 80 mg étaient utilisés après 80 ans chez 6 patients malgré un risque d'effets secondaires musculaires et hépatiques dose-dépendants accrus à cet âge.

5) Type de statines prescrites selon le type de prévention (primaire ou secondaire)

Statines prescrites en prévention primaire

En prévention primaire, la pravastatine et l'atorvastatine représentaient chacune 35% des prescriptions, puis la rosuvastatine représentait 16% des prescriptions, la simvastatine 12% des prescriptions, et enfin la fluvastatine 2% des prescriptions (figure 13).

figure 13: répartition des statines prescrites en prévention primaire (au % près)



Un fort dosage d'atorvastatine à 40 mg ou 80 mg (entraînant des baisses respectives de LDL-cholestérol de 40-50% et plus de 50%) était prescrit chez 4 patients en situation de prévention primaire:

- un patient à haut risque cardiovasculaire sous atorvastatine 80 mg
- un patient non à haut risque cardiovasculaire sous atorvastatine 80 mg
- deux patients non à haut risque cardiovasculaire sous atorvastatine 40 mg

Un fort dosage de rosuvastatine à 10 mg (entraînant des baisses de LDL-cholestérol de 40-50%) était prescrit en prévention primaire chez un patient à haut risque cardiovasculaire selon l'AFSSAPS.

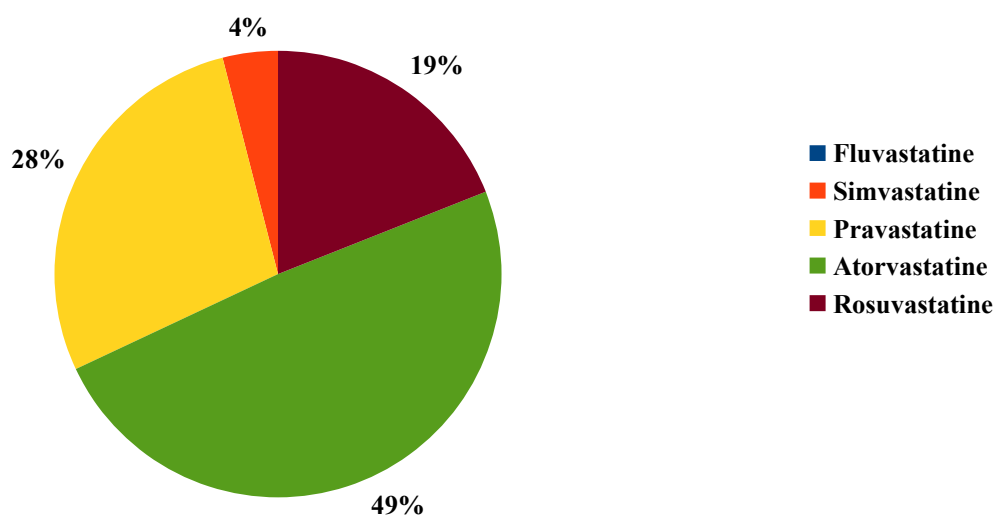
Statine prescrite en prévention primaire	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients non à haut risque CV	Nombre de patients à haut risque CV
FLUVASTATINE	1	2,32%	1	0
<i>fluvastatine 20 mg</i>	<i>0</i>	<i>0,00%</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>fluvastatine 40 mg</i>	<i>1</i>	<i>2,32%</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
<i>fluvastatine 80 mg</i>	<i>0</i>	<i>0,00%</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
SIMVASTATINE	5	11,62%	4	1
<i>simvastatine 10 mg</i>	<i>0</i>	<i>0,00%</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>simvastatine 20 mg</i>	<i>5</i>	<i>11,62%</i>	<i>4</i>	<i>1</i>
<i>simvastatine 40 mg</i>	<i>0</i>	<i>0,00%</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
PRAVASTATINE	15	34,88%	10	5
<i>pravastatine 10 mg</i>	<i>2</i>	<i>4,66%</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>pravastatine 20 mg</i>	<i>8</i>	<i>18,60%</i>	<i>5</i>	<i>3</i>

<i>pravastatine 40 mg</i>	5	11,62%	4	1
ATORVASTATINE	15	34,88%	10	5
<i>atorvastatine 10 mg</i>	7	16,24%	4	3
<i>atorvastatine 20 mg</i>	4	9,32%	3	1
<i>atorvastatine 40 mg</i>	2	4,66%	2	0
<i>atorvastatine 80 mg</i>	2	4,66%	1	1
ROSUVASTATINE	7	16,30%	3	4
<i>rosuvastatine 5 mg</i>	6	13,98%	3	3
<i>rosuvastatine 10 mg</i>	1	2,32%	0	1
<i>rosuvastatine 20 mg</i>	0	0,00%	0	0
TOTAL	43	100,00%	28	15

Statines prescrites en prévention secondaire

En prévention secondaire, l'atorvastatine représentait environ la moitié des prescriptions (49%), puis par ordre de fréquence décroissant on retrouvait la pravastatine avec 28% des prescriptions, la rosuvastatine avec 19% des prescriptions, et enfin la simvastatine avec 4% des prescriptions. Aucune prescription de fluvastatine n'a été retrouvée en prévention secondaire (figure 14).

figure 14: répartition des statines prescrites en prévention secondaire (au % près)



Un fort dosage d'atorvastatine à 40 mg ou 80 mg (entraînant des baisses respectives de LDL-cholestérol de 40-50% et plus de 50%) était prescrit chez douze patients en prévention secondaire au total: 8 patients sous atorvastatine 40 mg et 4 patients sous atorvastatine 80 mg.

Un fort dosage de rosuvastatine à 10 mg (entraînant des baisses de LDL-cholestérol de 40-50%) était prescrit en prévention secondaire chez 6 patients au total.

Statine prescrite en prévention secondaire	Nombre de patients	% patients
FLUVASTATINE	0	0,00%
<i>fluvastatine 20 mg</i>	0	0,00%
<i>fluvastatine 40 mg</i>	0	0,00%
<i>fluvastatine 80 mg</i>	0	0,00%
SIMVASTATINE	2	3,51%
<i>simvastatine 10 mg</i>	0	0,00%
<i>simvastatine 20 mg</i>	2	3,51%
<i>simvastatine 40 mg</i>	0	0,00%
PRAVASTATINE	16	28,07%
<i>pravastatine 10 mg</i>	0	0,00%
<i>pravastatine 20 mg</i>	9	15,79%
<i>pravastatine 40 mg</i>	7	12,28%
ATORVASTATINE	28	49,12%
<i>atorvastatine 10 mg</i>	9	15,79%
<i>atorvastatine 20 mg</i>	7	12,27%
<i>atorvastatine 40 mg</i>	8	14,04%
<i>atorvastatine 80 mg</i>	4	7,02%
ROSUVASTATINE	11	19,30%

<i>rosuvastatine 5 mg</i>	5	8,77%
<i>rosuvastatine 10 mg</i>	6	10,53%
<i>rosuvastatine 20 mg</i>	0	0,00%
TOTAL	57	100,00%

C. FREQUENCE DES DYSLIPIDEMIES SECONDAIRES POSSIBLES CHEZ LES PLUS DE 80 ANS EN INSTITUTION

Nous avons recherché pour chaque patient si une dyslipidémie secondaire était possible. Une cause de dyslipidémie secondaire pouvait être iatrogène lorsque la prise de molécules citées en première partie était retrouvée, endocrinienne par l'existence d'une hypothyroïdie ou d'un hypercorticisme, rénale par l'existence d'une insuffisance rénale chronique au moins équivalente au stade 2 avec clairance inférieure à 60 ml/min par la formule MDRD ou d'un syndrome néphrotique, hépatobiliaire par cholestase ou éthylisme chronique, diabétique par l'existence d'un diabète déséquilibré avec HBA1c élevée supérieure à 8%.

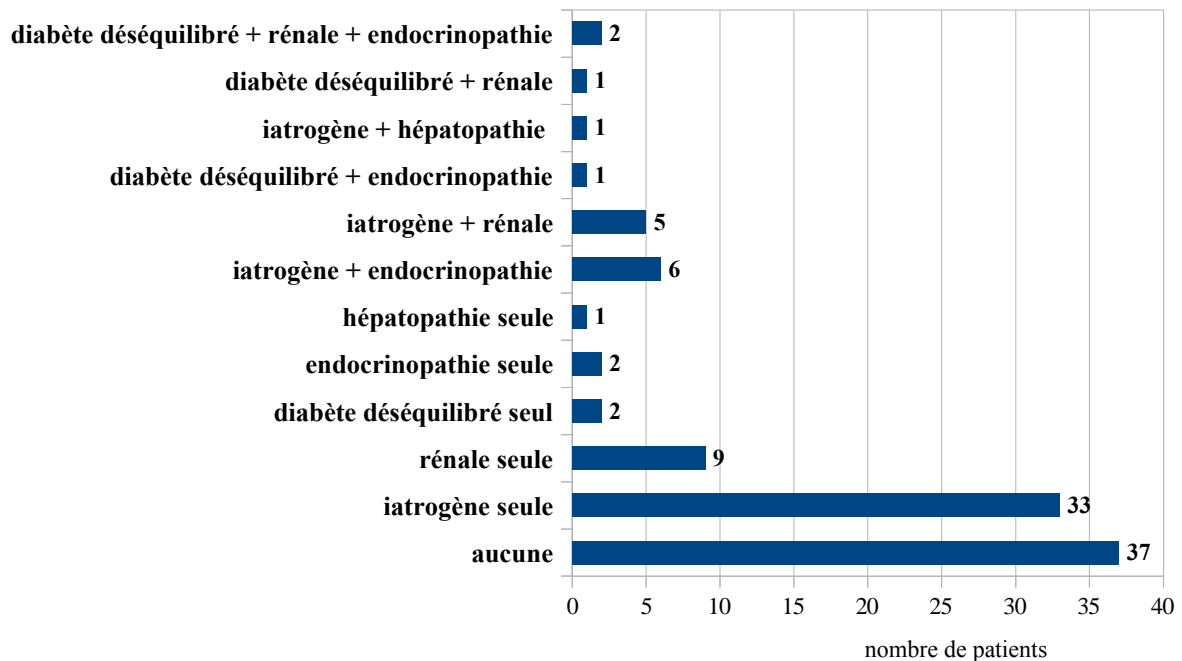
Les étiologies de dyslipidémie secondaires possibles les plus fréquentes retrouvées étaient en premier lieu les causes iatrogènes, qui concernaient 45 patients (33 patients chez qui une cause iatrogène seule était possible et 12 patients chez qui une deuxième étiologie était également possible).

La deuxième cause la plus fréquemment retrouvée était l'insuffisance rénale retrouvée chez 17 patients (9 patients chez qui une cause rénale seule était retrouvée et 8 patients chez qui une deuxième étiologie était également possible).

Une endocrinopathie était retrouvée chez 11 patients, un diabète déséquilibré chez 6 patients, une hépatopathie chez 2 patients.

Dans cette étude, 37 patients ne présentaient aucune cause de dyslipidémie secondaire possible. Pour autant, un très grand nombre de patients de l'étude présentait une altération de la fonction rénale correspondant au stade 1 de l'insuffisance rénale chronique, restant supérieure ou égale à 60 ml/min. (figure 15).

figure 15: étiologies secondaires de dyslipidémie possibles



D. FREQUENCE DES EFFETS INDESIRABLES DES STATINES CHEZ LES PLUS DE 80 ANS EN INSTITUTION

La recherche d'effets indésirables dans cette population fragile a fait partie intégrante du travail de recherche. Si les recommandations stipulent que la surveillance des CPK ne doit pas être systématique, les situations à risque d'atteinte musculaire se surajoutant à l'âge étaient pourtant nombreuses, comme l'insuffisance rénale: une baisse de la clairance était retrouvée pour la majorité des patients, dont 17 patients avec une clairance inférieure à 60 ml/min selon la formule MDRD.

Sur 100 patients inclus dans cette étude, nous avons recensé 37 patients ayant eu une surveillance des transaminases au cours des 12 derniers mois, et 6 patients ayant eu une surveillance des CPK au cours des 12 derniers mois.

Les effets secondaires recensés ont été peu fréquents et rencontrés chez trois patients au total, soit 3% des patients:

- **effet indésirable biologique avec cytolyse hépatique supérieure à trois fois la normale** ayant fait suspendre le traitement, avec ALAT à 123UI/L (N=10-40 UI/L) et ASAT à 142 UI/L (N=10-30 UI/L).

Il s'agissait d'une patiente de 86 ans, grabataire avec un score OMS à 4, présentant 3 facteurs de risque (âge, hypertension artérielle et diabète de type 2), un indice SCORE à 7, traitée en prévention secondaire par TAHOR® 80mg depuis un AVC ischémique sylvien droit en février 2012. Son bilan lipidique montrait un LDL-cholestérol à 0,60 g/l. Une polymédication était retrouvée, dont un bêtabloquant et une glitazone.

- **effet indésirable clinique avec tableau de myalgies diffuses** ayant également fait l'objet d'un signalement au médecin coordinateur.

Il s'agissait d'une patiente de 85 ans, avec un score OMS à 3, présentant également trois facteurs de risque (âge, hypertension artérielle et diabète de type 2 déséquilibré fin 2013), polymédiquée, traitée en prévention secondaire par TAHOR® 80mg au décours d'un AVC ischémique capsulo-thalamique gauche en avril 2014. Le bilan biologique n'était plus surveillé.

- **effet indésirable clinique et biologique** avec myalgies diffuses, cytolyse hépatique avec ALAT à 96 (N=11-40UI/L) et ASAT à 79 (N=11-30UI/L), élévation des CPK 275 UI/L (N=25-195UI/L).

Il s'agissait d'une patiente de 80 ans, grabataire avec un score OMS à 4, présentant trois facteurs de risque (âge, hypertension artérielle, diabète de type 2), traitée en prévention secondaire par CRESTOR® 5mg depuis trois ans au décours d'un AVC ischémique sylvien droit total d'origine cardio-embolique, à l'origine d'une hémiparésie gauche.

La patiente présentait une maladie de Parkinson à l'origine de nombreuses chutes antérieures. La situation était à risque en raison d'une insuffisance rénale sévère (clairance MDRD: 36 ml/min) pouvant accroître les effets indésirables musculaires, et d'une polymédication avec 16 molécules relevées dont certaines peuvent être à l'origine de dyslipidémie secondaires comme un bêtabloquant (CARDENSIEL®) ou un thiazidique (PRETERAX®), certaines peuvent présenter des interactions avec la rosuvastatine comme un antidépresseur, la fluoxétine (PROZAC®) ou encore le PREVISCAN®.

E. EVALUATION DE LA SURVEILLANCE ET DES OBJECTIFS THERAPEUTIQUES:

1) Atteinte de la valeur cible du LDL-cholestérol

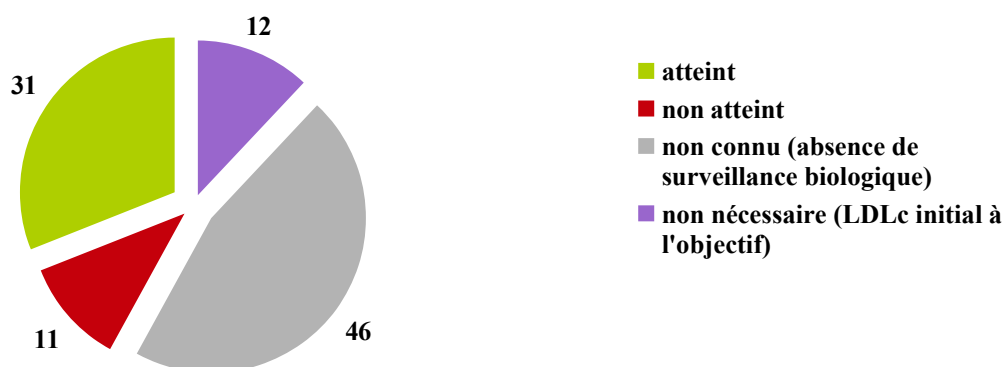
La surveillance du bilan lipidique au cours des douze derniers mois était évaluée, et presque la moitié des patients n'était pas surveillée sur le plan biologique:

- **54 patients ont bénéficié d'un bilan lipidique** au cours des 12 derniers mois
- **46 patients n'avaient pas de bilan lipidique** effectué au cours des 12 derniers mois.

Parmi les patients surveillés, 12 patients avaient un LDL-cholestérol d'emblée à l'objectif recommandé avant l'initiation de la statine.

La valeur cible du LDL-cholestérol préconisée par les recommandations françaises était atteinte chez 31 patients grâce une surveillance rigoureuse du bilan lipidique, elle n'était pas atteinte chez 11 patients, et incertaine pour 46 patients en l'absence de bilan lipidique disponible au cours des douze derniers mois (figure 16).

figure 16: répartition des patients selon l'obtention de l'objectif de LDLc (fixé par les recommandations actuelles)

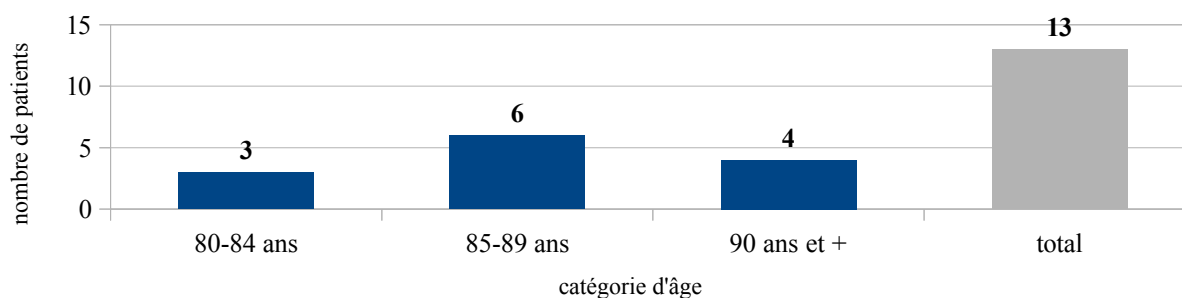


2) Valeurs de LDL-cholestérol très basses: LDL-cholestérol inférieures à 0,7 g/l

Pour 13 patients de plus de 80 ans dont l'objectif de LDL-cholestérol était atteint, des valeurs de LDL-cholestérol inférieures à 0,7 g/L ont été retrouvées, plus basses que les objectifs fixés par les recommandations françaises actuelles.

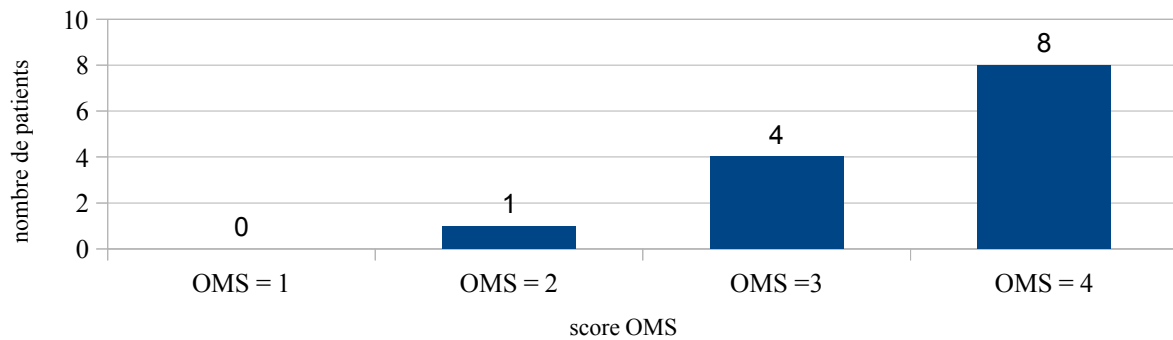
- Selon l'âge, on retrouvait parmi ces 13 patients (figure 17):
 - 3 patients qui avaient entre 80 et 84 ans
 - 6 patients qui avaient entre 85 et 89 ans
 - 4 patients qui avaient 90 ans ou plus

figure 17: âge des patients ayant un LDLc inférieur à 0,7 g/L



- Selon l'état général, on retrouvait une majeure partie des patients dont l'état général était altéré. On retrouvait parmi les 13 patients (figure 18):
 - 8 patients avec un score OMS à 4
 - 4 patients avec un score OMS à 3
 - 1 patient avec un score OMS à 2
 - 0 patient avec un score OMS à 1

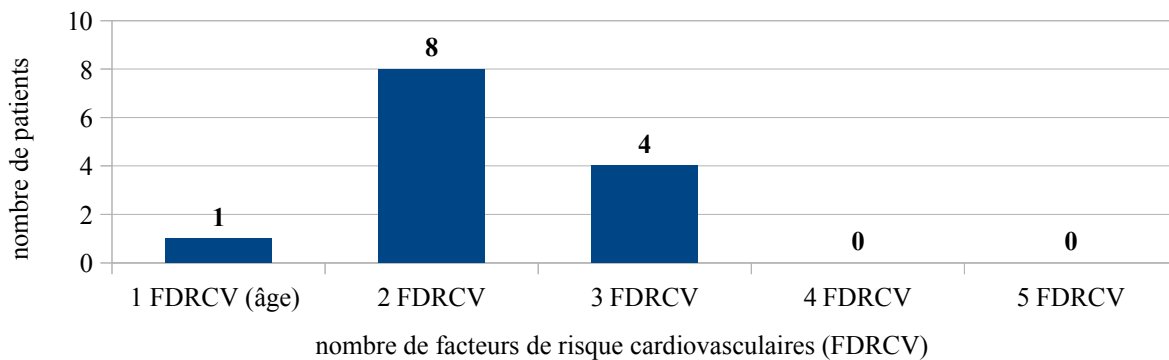
figure 18: état général des patients ayant un LDLc inférieur à 0,7 g/L



- Selon le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV), la majeure partie des patients avait 2 ou 3 FDRCV dont l'âge (figure 19):

- 1 patient avec 1 seul FDRCV
- 8 patients avec 2 FDRCV
- 4 patients avec 3 FDRCV
- 0 patient avec 4 FDRCV
- 0 patient avec 5 FDRCV

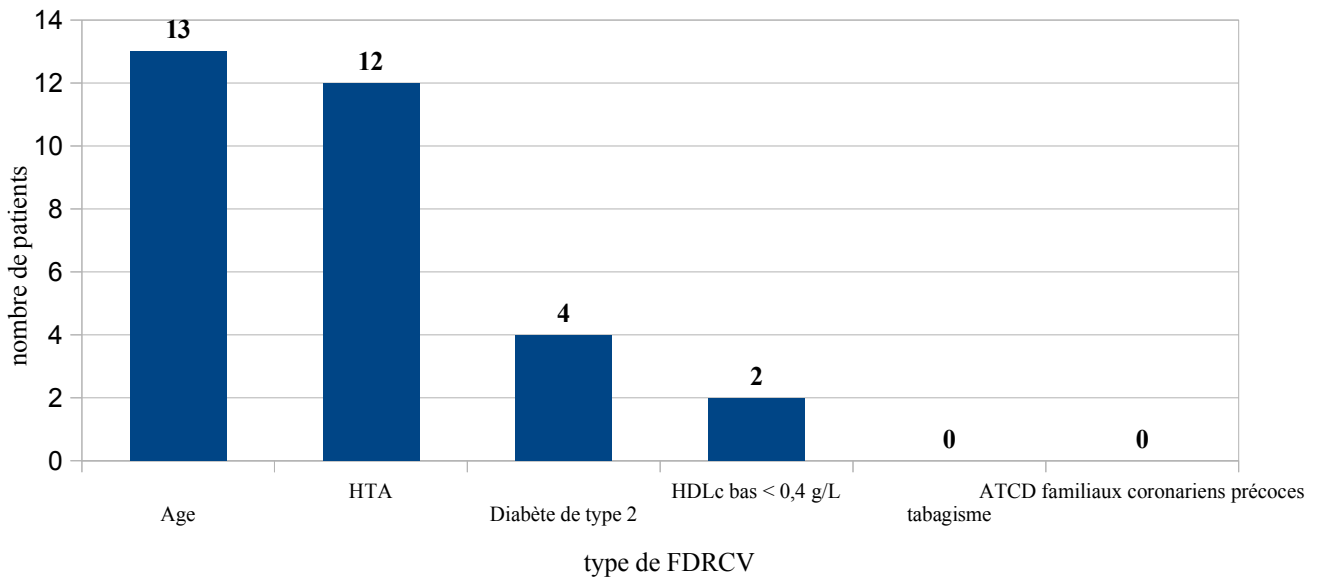
figure 19: nombre de FDRCV des patients ayant un LDLc inférieur à 0,7 g/L



- Selon le type de facteurs de risque cardiovasculaire surajoutés à l'âge:

- 12 patients sur 13 étaient hypertendus
- 4 patients sur 13 étaient diabétiques de type 2
- 2 patients sur 13 présentaient un HDLc bas inférieur à 0,4 g/L
- aucun patient ne présentait d'antécédent familial coronarien précoce
- aucun patient ne présentait de tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans

figure 20: types de facteurs de risque des patients ayant un LDLc inférieur à 0,7 g/L

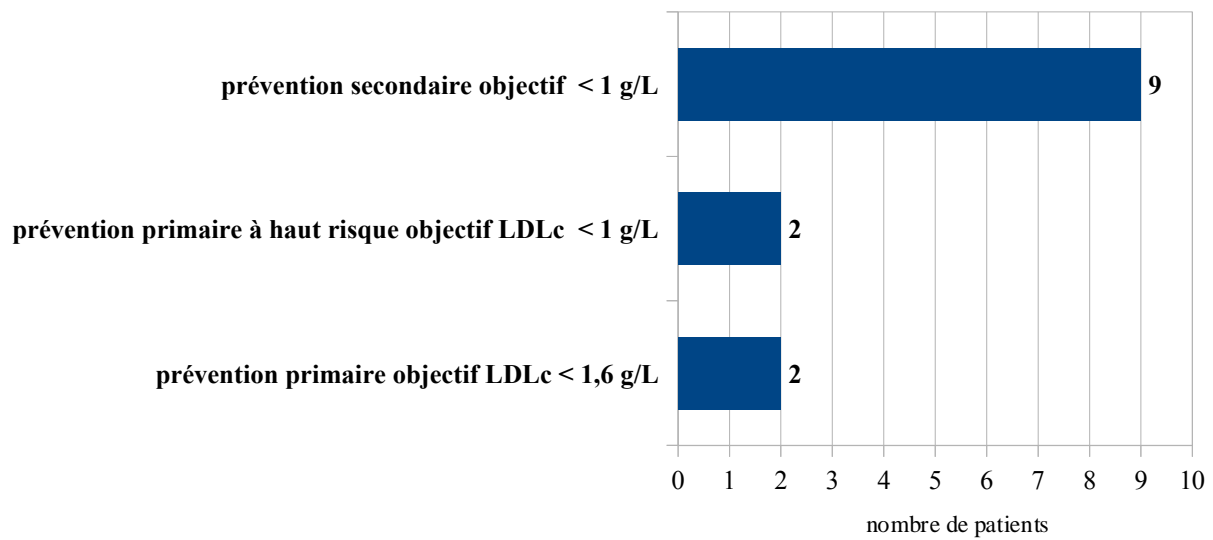


- Selon le type de prévention et l'objectif fixé par les recommandations, on retrouvait:

- **4 patients en prévention primaire**, dont deux patients à haut risque cardiovasculaire avec un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1 g/l selon les recommandations françaises de l'AFSSAPS, et deux patientes non à haut risque cardiovasculaire avec un objectif inférieur à 1,6 g/l en raison de l'âge et d'une hypertension artérielle, âgées respectivement de 92 et 94 ans et toutes les deux grabataires avec un score OMS à 4.

- **9 patients en prévention secondaire** avec un objectif LDL-cholestérol inférieur à 1 g/l selon les recommandations françaises de l'AFSSAPS de 2005, (et inférieures à 0,7 g/l selon les recommandations de la société européenne de cardiologie de 2011), avec deux patients à la fois coronariens et qui avaient subi un AVC, deux patients coronariens et qui avaient une AOMI symptomatique, quatre patients qui avaient subi un AVC et un patient coronarien.

figure 21: type de prévention et objectifs initiaux des patients ayant un LDLc inférieur à 0,7 g/L



- Selon la possibilité d'une étiologie secondaire possible, on retrouvait:
 - 5 patients pour lesquels une étiologie iatrogène était possible
 - 2 patients pour lesquels une étiologie rénale était possible

- Selon la statine prescrite, on retrouvait:
 - 3 patients sous simvastatine 20 mg
 - 1 patient sous pravastatine 40 mg
 - 1 patient sous atorvastatine 10 mg
 - 3 patients sous atorvastatine 40 mg
 - 3 patients sous atorvastatine 80 mg
 - 1 patient sous rosuvastatine 5 mg
 - 1 patient sous rosuvastatine 10 mg

Tableau 3: Caractéristiques des patients ayant des valeurs de LDL-cholestérol inférieures à 0,7 g/l après 80 ans.

	<u>Nombre de patients</u>
<u>Age</u>	
80-84 ans.....	3
85-89 ans.....	6
90 ans et plus.....	4
<u>Etat général (score OMS)</u>	
OMS=1.....	0
OMS=2.....	1

OMS=3.....	4
OMS=4.....	8

Nombre de facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV)

1 FDRCV.....	1
2 FDRCV.....	8
3 FDRCV.....	4
4 FDRCV.....	0
5 FDRCV.....	0

Type de facteurs de risque cardiovasculaires

Âge.....	13
HTA permanente traitée ou non.....	12
Diabète de type 2 traité ou non.....	4
HDL-cholestérol bas inférieur à 0,4 g/L.....	2
Tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans.....	0
Antécédents familiaux coronariens précoces.....	0

Type de prévention

Prévention primaire.....	4
dont non à haut risque cardiovasculaire.....	2
à haut risque cardiovasculaire.....	2
Prévention secondaire.....	9
dont coronaropathie seule.....	1
AVC/sténose carotidienne symptomatique.....	4
coronaropathie + AVC/sténose carotidienne symptomatique.....	2
coronaropathie + AOMI symptomatique.....	2

Etiologie secondaire possible

iatrogène.....	5
rénale.....	2
aucune étiologie secondaire possible.....	6

Statine prescrite

simvastatine 20 mg.....	3
pravastatine 40 mg.....	1
atorvastatine 10 mg.....	1
atorvastatine 40 mg.....	3
atorvastatine 80 mg.....	3
rosuvastatine 5 mg.....	1
rosuvastatine 10 mg.....	1

F. POURSUITE DE LA PRESCRIPTION DE STATINE APRES 80 ANS EN INSTITUTION

Afin de tenter de répondre à la deuxième partie de l'objectif principal de cette étude, nous avons essayé de rechercher, aux vues des recommandations en vigueur, quelles étaient les situations où la prescription de statine était justifiée par les recommandations et celles où elle pouvait être remise en cause.

Nous avons distingué la situation des patients sous statine après 80 ans en prévention primaire, puis en prévention secondaire.

En situation de prévention primaire

Les recommandations françaises actuelles précisent qu'une statine ne doit pas être instaurée en prévention primaire après l'âge de 80 ans. La poursuite du traitement à cet âge doit prendre en compte le cumul de facteurs de risque, l'absence de comorbidités et la bonne tolérance du traitement instauré. Les caractéristiques des 43 patients en prévention primaire étaient résumées dans le tableau 4. Elles montraient à première vue qu'une remise en cause de la statine était légitime dans certaines situations.

Ce tableau nous amène tout d'abord à formuler quelques remarques sur la prescription actuelle de statines en prévention primaire après 80 ans en EHPAD:

- **Nous avons constaté une décroissance de la prescription en fonction de l'avancement en âge, avec malgré tout un nombre important de prescriptions après 90 ans:**
 - 17 patients avaient entre 80 et 84 ans,
 - 14 patients entre 85 et 89 ans,
 - 12 patients de plus de 90 ans

- **Les patients présentant peu de facteurs de risque cardiovasculaires étaient majoritaires:**
 - 27 patients sur 43 ne présentaient qu'un seul ou deux facteurs de risque dont l'âge,
 - 16 patients présentaient trois facteurs de risque ou plus.
 - 1 seul patient présentait quatre facteurs de risque
 - 1 seul patient présentait cinq facteurs de risque.

- **Parmi les 27 patients chez qui l'indice SCORE était calculable, on retrouvait:**
 - 4 patients à très haut risque cardiovasculaire avec une probabilité théorique d'évènement cardiovasculaire minimale de 27 à 33% à 10 ans,
 - 18 patients à haut risque cardiovasculaire avec une probabilité d'évènement cardiovasculaire entre 11 et 22% à 10 ans
 - 5 patients à risque cardiovasculaire modéré avec une probabilité théorique d'évènement cardiovasculaire entre 6 et 9% à 10 ans.

- **L'état général des patients était globalement altéré chez 35 patients sur 43:**
 - 5 patients ayant un score OMS à 4, et 30 patients avec un score OMS à 3,
 - 2 patients ayant un score OMS à 1, et 6 patients ayant un score OMS à 2.

- **Plus de la moitié des prescriptions avaient été débutée après l'âge de 80 ans, avec 22 prescriptions après 80 ans allant à l'encontre des recommandations.**

- **Pour un peu moins de la moitié des patients en prévention primaire la surveillance du bilan lipidique n'était plus effectuée malgré une prescription de statine en cours:**
 - 19 patients n'avaient pas de bilan lipidique versus 24 patients pour lesquels un bilan lipidique était retrouvé au cours des 12 derniers mois.

- **Des valeurs basses de LDL-cholestérol, inférieures à 0,7 g/l, étaient constatées chez 4 patients, soit un peu plus de 9% des patients en prévention primaire:**
 - 2 patientes non à haut risque avec des objectifs de LDLc < 1,6 g/L en raison de l'âge et d'une hypertension artérielle, âgées de 92 et 94 ans et grabataires.
 - 2 patients à haut risque cardiovasculaire avec un objectif de LDLc < 1 g/L

Tableau 4: récapitulatif de la population en prévention primaire

	patients non à haut risque n=28	patients à haut risque CV n=15
Catégorie d'âge des patients		
80-84 ans	9	8
85-89 ans	9	5
90 ans et plus	10	2
Nombre de FDRCV		
1 FDRCV (=âge)	7	0
2 FDRCV	19	1
3 FDRCV	2	12
4 FDRCV	0	1
5 FDRCV	0	1
Indice SCORE		
non calculable	10	6
entre 3 et 5	4	1
entre 6 et 9	13	5
≥ à 10	1	3
Etat général (Score OMS)		
OMS:1	1	1
OMS:2	6	0
OMS:3	17	13
OMS:4	4	1
Age du début de prescription		
avant 80 ans	11	10
après 80 ans	17	5
Prescription DCI/Princeps		
D.C.I.	11	5
Princeps	17	10
Dyslipidémie secondaire possible		
aucune	7	5
iatrogène seule	8	7
rénale seule	4	0
endocrinopathie seule	2	0
diabète déséquilibré seul	0	0
iatrogène + rénale	1	0
iatrogène + endocrinopathie	5	0
iatrogène + hépatopathie	0	1
diabète déséquilibré + rénale	1	0
diabète déséquilibré + endocrinopathie	0	1
diabète déséquilibré + endocrinopathie + rénale	0	1
Surveillance EAL dans l'année		
aucune	12	7
surveillance existante	16	8
Objectif LDLc		
atteint	7	6
non atteint	0	2
incertain (absence de surveillance biologique)	12	7
non nécessaire, initialement à l'objectif	9	0
Valeurs LDL basses < 0,7 g/l	2	2
Statine prescrite		
fluvastatine	1	0
simvastatine	4	1
pravastatine	10	5
atorvastatine	10	5
rosuvastatine	3	4

Pour établir si la poursuite de la prescription pouvait parfois être remise en cause, nous nous sommes basés sur les recommandations de l'AFSSAPS en vigueur en France depuis 2005: elles précisent «*qu'une statine ne doit pas être initiée après 80 ans en prévention primaire, et que la poursuite à cet âge doit prendre en compte le cumul de facteurs de risque, l'absence de comorbidités et la bonne tolérance du traitement instauré*».

Nous avons donc recherché la part relative des traitements qui pourraient être interrompus pour les cinq motifs suivants:

1- traitement instauré en prévention primaire après l'âge de 80 ans

2- patients présentant peu de facteurs de risque cardiovasculaire

3- patients présentant d'importantes comorbidités et/ou une altération importante de l'état général

4- patients présentant des effets indésirables liés au traitement

5- patients initialement à l'objectif de LDL-cholestérol

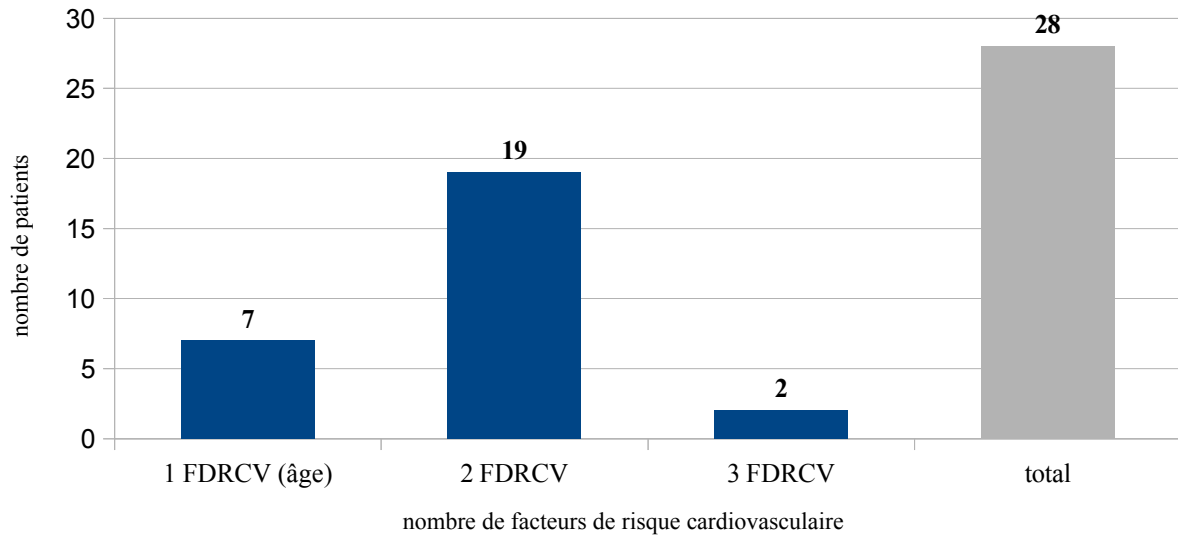
1- Traitement instauré en prévention primaire après l'âge de 80 ans

- Les instaurations de statines tardives en prévention primaire après l'âge de 80 ans concernaient 17 patients considérés non à haut risque cardiovasculaire, et 5 patients considérés à haut risque cardiovasculaire.
- **Sur les 43 patients sous statine en prévention primaire, nous avons donc recensé 22 patients pour lesquels l'instauration avait eu lieu après 80 ans, chez lesquels la statine n'aurait pas dû être instaurée.**
- **Chez 21 patients la prescription reste justifiée pour ce critère au sens des recommandations.**

2- Patients présentant peu de facteurs de risque cardiovasculaire

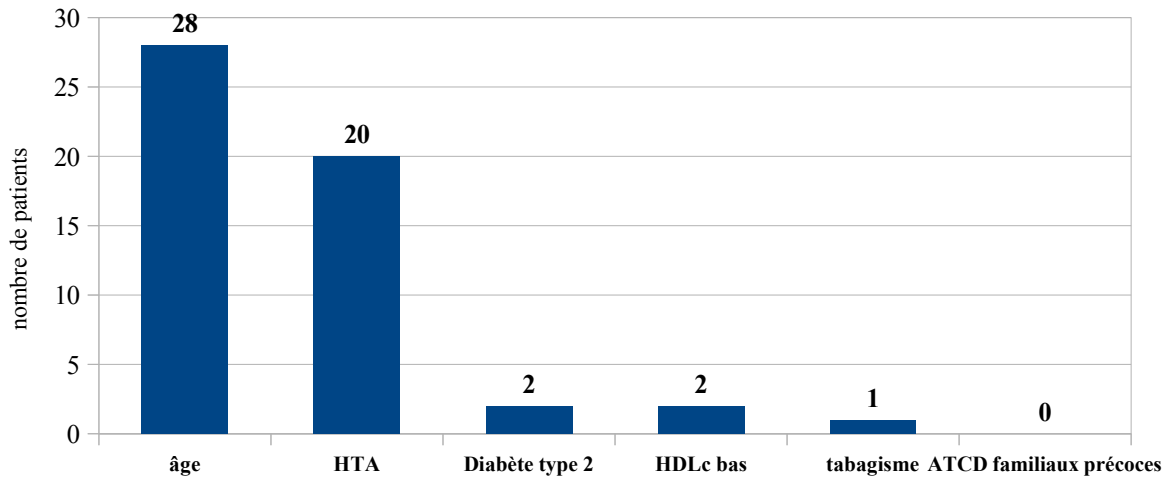
- Parmi les 28 patients en prévention primaire et non à haut risque cardiovasculaire, 7 patients ne présentaient que l'âge pour facteur de risque cardiovasculaire, que 19 patients présentaient deux facteurs de risque dont l'âge. Deux patients présentaient trois facteurs de risque dont l'âge (figure 22).

figure 22 : nombre de facteurs de risque chez les patients en prévention primaire non à haut risque



La répartition des facteurs de risque montrait dans cette sous-population que les deux facteurs de risque les plus fréquents étaient l'âge et l'hypertension artérielle présente chez 20 patients (figure 23).

figure 23: types de FDRCV des patients en prévention primaire non à haut risque



Comme nous l'avons vu dans la recherche documentaire, les différents facteurs de risque cardiovasculaire indépendants de pathologie coronarienne identifiés ne semblent pas avoir le même poids en terme de mortalité: l'âge, la pression artérielle (qui expliquerait le quart des événements cardiovasculaires) et le diabète auraient un poids plus important dans la genèse des événements cardiovasculaires.

L'association des facteurs de risque qui augmente fortement ce risque, puisque après ajustement en fonction de l'âge, l'association d'au moins trois facteurs de risque multiplie le risque relatif de survenue de cardiopathie ischémique par 2,4 chez l'homme et 5,9 chez la femme.

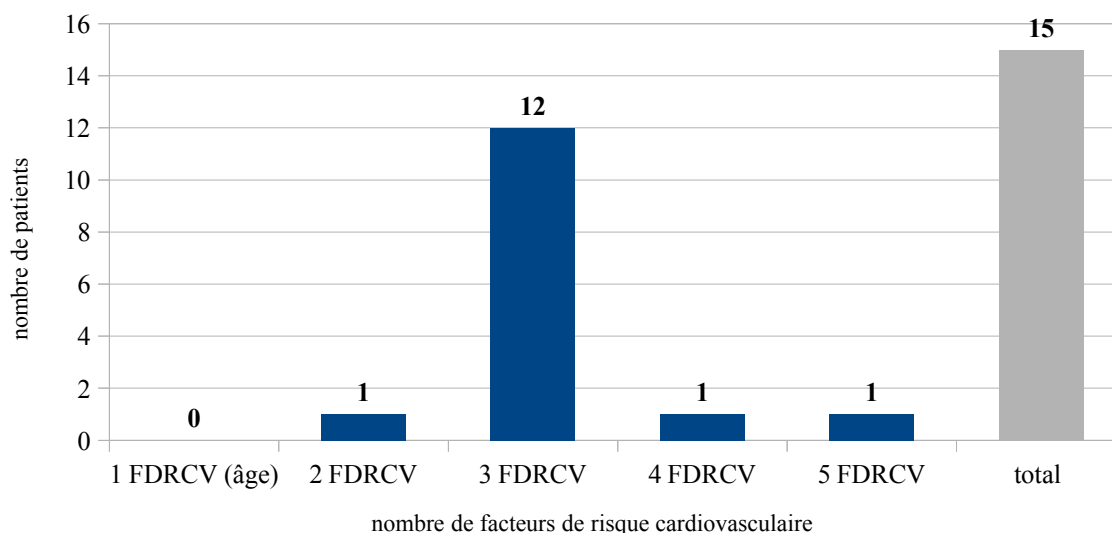
Dans cette population en prévention primaire non à haut risque (pour les objectifs de LDLc établis par les recommandations en cours), il est difficile d'établir chez quels patients le traitement pourrait être interrompu.

Si nous considérons que le traitement devrait être maintenu en fonction des 3 facteurs de risque les plus importants dans la genèse des événements cardiovasculaires, aucun traitement ne devrait être arrêté.

Si toutefois nous considérons que le cumul d'au moins trois facteurs de risque est nécessaire à la poursuite de la statine, le traitement pourrait être arrêté chez 7 patients n'ayant qu'un seul facteur de risque, et chez 19 patients ayant deux facteurs de risque dont l'âge, soit 26 patients au total.

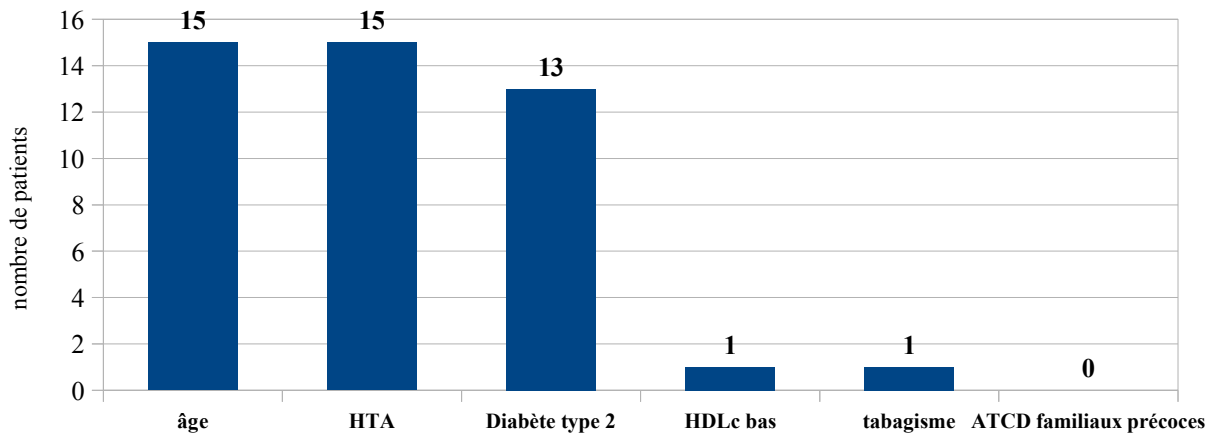
- Parmi les 15 patients en prévention primaire et à haut risque cardiovasculaire, 1 patient présentait deux facteurs de risque dont l'âge, 12 patients présentaient trois facteurs de risque dont l'âge, 1 patient présentait quatre facteurs de risque dont l'âge et 1 patient présentait cinq facteurs de risque dont l'âge (figure 24).

figure 24: nombre de FDRCV chez les patients en prévention primaire à haut risque



La répartition des facteurs de risque montrait dans cette sous-population que les trois facteurs de risque les plus fréquents étaient l'âge, l'hypertension artérielle (chez l'ensemble des patients dont 2 patientes présentant une HTA sévère) et le diabète de type 2 (chez 13 patients) (figure 25).

figure 25: types de FDRCV des patients en prévention primaire à haut risque



Dans cette population en prévention primaire à haut risque (pour les objectifs de LDLc établis par les recommandations en cours), présentant principalement un diabète de type 2 compliqué (13 patients) ou une HTA sévère (2 patientes), il est également difficile d'établir chez quels patients le traitement pourrait être interrompu.

Si nous considérons que le traitement devrait être maintenu en fonction des 3 facteurs de risque les plus importants dans la genèse des événements cardiovasculaires, aucun traitement ne devrait être arrêté.

Si toutefois nous considérons que le cumul d'au moins trois facteurs de risque est nécessaire à la poursuite de la statine, le traitement pourrait être arrêté chez 1 patient n'ayant que deux facteurs de risque. Il devrait alors être poursuivi chez les 14 patients restants cumulant trois facteurs de risque ou plus.

Au total en prévention primaire, l'absence de précisions sur le cumul des facteurs de risque des recommandations actuelles est à frein à la décision de la poursuite ou non d'un traitement par statine. Il n'est pas établi de nombre précis de facteurs de risque nécessaire à la poursuite du traitement, ni le poids relatif de chaque facteur de risque vis à vis des autres.

Si nous considérons en prévention primaire que les trois facteurs de risque majeurs dans la genèse des évènements cardiovasculaires (que sont l'âge, l'hypertension artérielle et le diabète de type 2) sont un motif de poursuite de la statine après 80 ans, le traitement par statine ne devrait être interrompu chez aucun patient en prévention primaire.

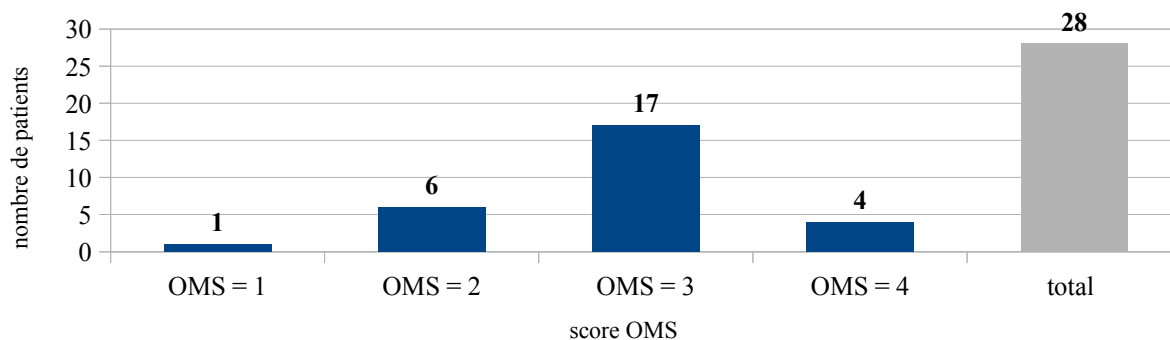
Si nous considérons le cumul de facteurs de risque (3 ou plus), le traitement pourrait être interrompu en prévention primaire chez 26 patients non à haut risque et 1 patient à haut risque.

3- Patients présentant d'importantes comorbidités et/ou altération de l'état général

- Un score OMS à 4 confirmait une grabatisation, d'importantes comorbidités ainsi qu'une espérance de vie limitée, les patients étant incapables de se prendre en charge, passant la totalité de leur temps au fauteuil ou au lit.

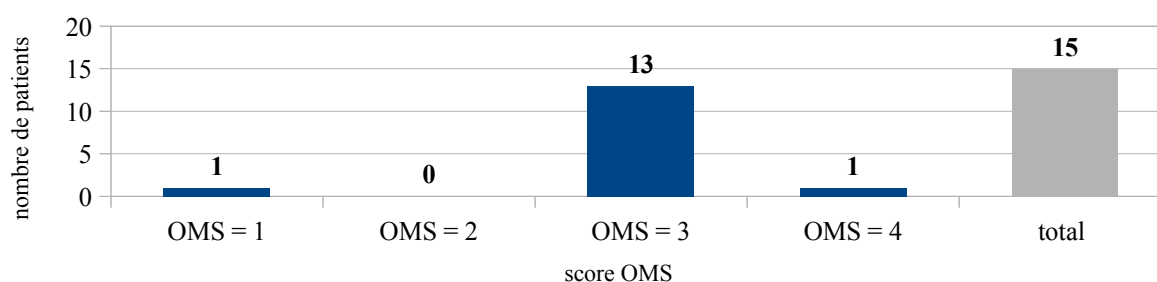
Chez les patients en prévention primaire non à haut risque, 4 patients étaient grabataires avec un score OMS à 4 (figure 26).

figure 26: score OMS chez les patients en prévention primaire non à haut risque



Chez les patients en prévention primaire à haut risque cardiovasculaire, 1 patient présentait un score OMS à 4 (figure 27).

figure 27: score OMS chez les patients en prévention primaire à haut risque



- On notait également un nombre important de patients avec un score OMS à 3, ayant une capacité de prise en charge propre limitée et passant plus de 50% du temps au lit ou au fauteuil: 17 patients considérés non à haut risque cardiovasculaire, et 13 patients à haut risque cardiovasculaire. La poursuite de la prescription dans cette population était également discutable.

- **Les recommandations manquent encore une fois de précision sur l'état général exact d'un patient à partir duquel la statine devrait être interrompue. Dans cette étude, la poursuite de la statine en prévention primaire selon le critère de l'état général et de l'importance des comorbidités pourrait amener le prescripteur à décider d'un arrêt éventuel chez 5 patients au total compte tenu de la dégradation importante de leur état général: 4 patients non à haut risque et 1 patient à haut risque cardiovasculaire.**

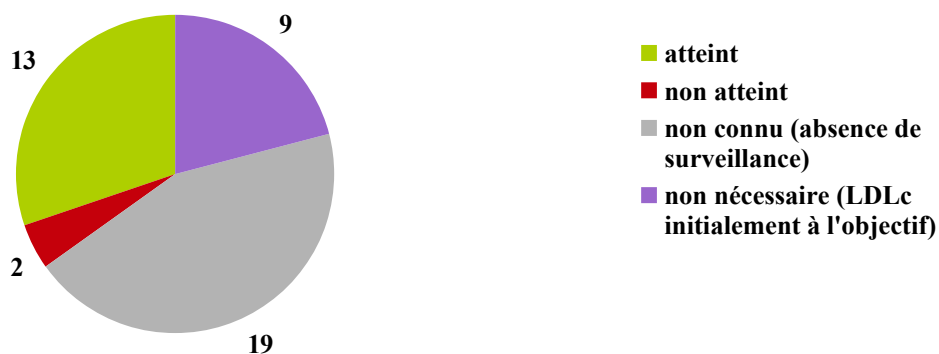
4- Patients présentant des effets indésirables liés au traitement par statine en prévention primaire:

- Parmi les 43 patients en prévention primaire, aucun effet indésirable clinique ou biologique n'a été notifié, les trois patients ayant présenté des effets indésirables étant en prévention secondaire.
- Dans cette étude, aucun traitement ne pouvait être remis en cause en prévention primaire au motif d'effets indésirables cliniques ou biologiques du traitement.

5- Patients initialement à l'objectif de LDL-cholestérol

- L'évaluation de l'obtention des objectifs de LDL-cholestérol recommandés en prévention primaire était limitée par l'absence de surveillance du bilan lipidique, 19 patients sur 43 n'étant pas surveillés. L'objectif de LDL-cholestérol était atteint chez 13 patients au total, n'était pas atteint chez 2 patients à haut risque cardiovasculaire. (figure 28).
- Pour 9 patients en prévention primaire, non à haut risque, l'instauration d'une statine n'était pas nécessaire en raison de valeurs de LDLc initialement à l'objectif fixé par les recommandations.

figure 28: obtention de l'objectif de LDLc en prévention primaire



En situation de prévention secondaire

Les caractéristiques des 57 patients en prévention secondaire étaient résumées dans le tableau 5. Elles montraient aussi à première vue qu'une remise en cause de la statine était légitime dans certaines situations.

Ce tableau nous amène tout d'abord à formuler quelques remarques sur la prescription actuelle de statines en prévention secondaire après 80 ans en EHPAD:

- **Nous n'avons pas constaté de décroissance nette de la prescription en fonction de l'avancement en âge en prévention secondaire:**
 - 14 patients avaient entre 80 et 84 ans,
 - 26 patients entre 85 et 89 ans,
 - 17 patients avaient plus de 90 ans.
- **Les patients présentant peu de facteurs de risque cardiovasculaires étaient aussi majoritaires en prévention secondaire:**
 - 39 patients ne présentaient qu'un seul ou deux facteurs de risque dont l'âge,

- 17 patients qui présentaient trois facteurs de risque,
 - 1 seul patient présentait 4 facteurs de risque
 - aucun patient ne présentait 5 facteurs de risque
- **Parmi les 32 patients sur 57 chez qui l'indice SCORE était calculable, on retrouvait:**
 - 3 patients à très haut risque cardiovasculaire avec une probabilité théorique d'évènement cardiovasculaire entre 27% et 33% à 10 ans,
 - 19 patients à haut risque cardiovasculaire avec une probabilité d'évènement cardiovasculaire entre 11 et 22% à 10 ans,
 - 10 patients à risque cardiovasculaire modéré avec une probabilité théorique d'évènement cardiovasculaire entre 6 et 9% à 10 ans.
- **L'état général des patients en prévention secondaire était aussi globalement altéré chez 51 patients sur 57:**
 - 23 patients ayant un score OMS à 4, et 28 patients avec un score OMS à 3,
 - 2 patients ayant un score OMS à 1 et 4 patients ayant un score OMS à 2.
- **Plus de la moitié des prescriptions avaient été débutées après l'âge de 80 ans**, avec 32 prescriptions après 80 ans sur 57.
- **Pour un peu moins de la moitié des patients en prévention secondaire la surveillance du bilan lipidique n'était plus effectuée malgré une prescription de statine en cours:**
 - 27 patients n'avaient pas de bilan lipidique versus 30 patients pour lesquels un bilan lipidique était retrouvé au cours des 12 derniers mois.
- **Des valeurs basses de LDL-cholestérol, inférieures à 0,7 g/l, étaient constatées chez 9 patients sur 57, soit un peu plus de 15% des patients en prévention secondaire.**
- **Les dyslipidémies secondaires possibles concernaient plus de la moitié des patients en prévention secondaire, avec 32 patients concernés:**
 - les causes iatrogènes étaient retrouvées chez 23 patients (de façon isolée chez 18 patients et en association avec d'autres causes chez 5 autres patients).
 - les causes rénales étaient retrouvées chez 10 patients (de façon isolée chez 5 patients et en association avec d'autres causes chez 5 autres patients).

Tableau 5: récapitulatif des patients en prévention secondaire

	patients en prévention secondaire n = 57
Catégorie d'âge des patients	
80-84 ans	14
85-89 ans	26
90 ans et plus	17
Nombre de FDRCV	
1 FDRCV (=âge)	6
2 FDRCV	33
3 FDRCV	17
4 FDRCV	1
5 FDRCV	0
Etat général (Score OMS)	
OMS:1	2
OMS:2	4
OMS:3	28
OMS:4	23
Indice SCORE	
non calculable	25
entre 3 et 5	10
entre 6 et 9	19
≥ à 10	3
Age du début de prescription	
avant 80 ans	25
après 80 ans	32
Prescription DCI/Princeps	
D.C.I.	17
Princeps	40
Dyslipidémie secondaire possible	
aucune	25
iatrogène seule	18
rénale seule	5
hépatique seule	1
endocrinopathie seule	0
diabète déséquilibré seul	2
iatrogène + rénale	4
iatrogène + endocrinopathie	1
diabète déséquilibré + endocrinopathie + rénale	1
Effets indésirables notifiés	
clinique	1
biologique	1
clinique et biologique	1
Surveillance EAL dans l'année	
aucune	27
surveillance existante	30
Objectif LDLc	
atteint	18
non atteint	9
incertain (absence de surveillance biologique)	27
non nécessaire, initialement à l'objectif (LDLc<1g/l)	3
Valeurs LDL basses < 0,7 g/l	9
Statine prescrite	
fluvastatine	0
simvastatine	2
pravastatine	16
atorvastatine	28
rosuvastatine	11

Pour tenter d'établir si la poursuite de la prescription pouvait parfois être remise en cause en prévention secondaire, nous nous sommes là-aussi basés sur les recommandations françaises de l'AFSSAPS: elles précisent que «*le traitement par statine doit probablement être poursuivi après 80 ans en prévention secondaire, mais la prescription doit se discuter au cas par cas selon l'espérance de vie, l'importance des comorbidités, et le risque iatrogène en l'absence d'études épidémiologiques de grande ampleur à cet âge*».

Nous avons donc recherché la part relative des traitements qui pourraient être réévalués voire pour les 4 motifs suivants:

1- patients en prévention secondaire dont l'espérance de vie est limitée

2- patients présentant d'importantes comorbidités et/ou une altération importante de l'état général

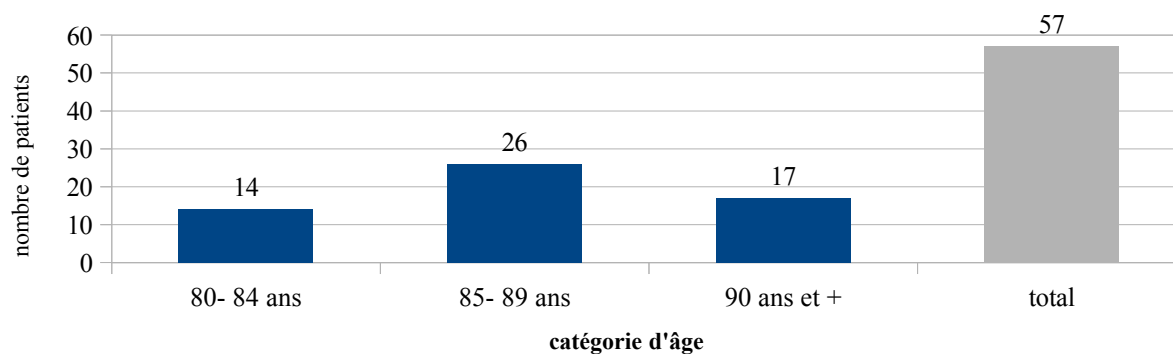
3- patients présentant des effets indésirables liés au traitement

4- patients initialement à l'objectif de LDL-cholestérol

1- patients en prévention secondaire dont l'espérance de vie limitée

Dans l'étude, 57 patients étaient en prévention secondaire. Parmi eux, 14 patients avaient entre 80 et 84 ans, 26 patients avaient entre 85 et 89 ans, et 17 patients avaient plus de 90 ans (figure 23).

figure 29: répartition de l'âge des patients en prévention secondaire



Les recommandations actuelles sont encore une fois imprécises et ne fixent pas d'âge à partir duquel l'espérance de vie est limitée. En tenant compte des chiffres de l'Institut National des Etudes Démographiques au 31 décembre 2012, on peut considérer que l'espérance de vie est limitée puisqu'elle est de 3,1 années chez l'homme et 3, 58 années chez la femme (voir annexe 2).

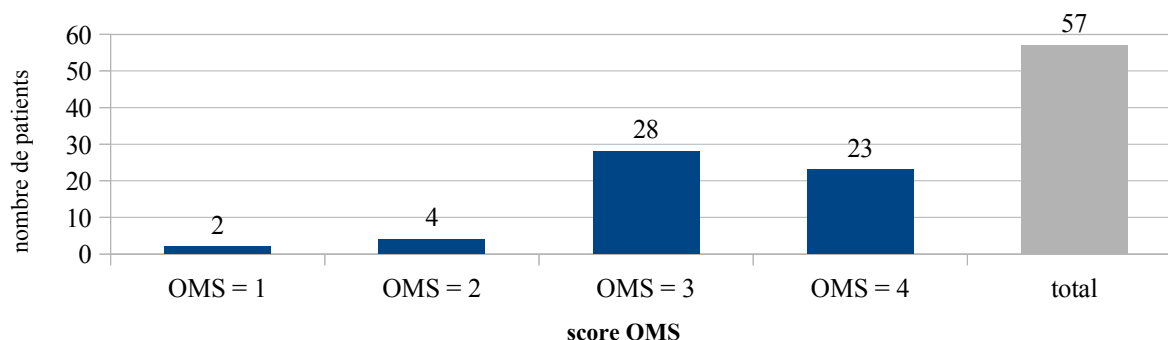
En considérant l'espérance de vie des patients, la poursuite du traitement par statine pourrait être rediscutée chez 17 patients en prévention secondaire en raison d'un âge supérieur à 90 ans.

2- patients présentant d'importantes comorbidités et/ou une altération importante de l'état général

L'état général des patients en prévention secondaire était globalement défavorable, 23 patients étaient grabataires avec un score OMS à 4, et 28 patients avec un score OMS à 3.

Les patients en meilleur état général étaient 4 avec un score OMS à 2, et 2 avec un score OMS à 1 (figure 24).

figure 30: répartition du score OMS chez les patients en prévention secondaire



Chez 23 patients en prévention secondaire avec un score OMS à 4, la prescription de statine pourrait être réévaluée en raison d'une grabatisation et d'une altération importante de leur état général, la prévention et le bénéfice apportés par une statine pouvant de fait être remis en cause.

Les recommandations manquent encore une fois de précision sur l'état général exact du patient à partir duquel la statine devrait être interrompue.

3- patients présentant des effets indésirables liés au traitement

Parmi les 57 patients en prévention secondaire, la iatrogénie liée aux statines concernait 3 patients:

- une patiente de 86 ans, grabataire avec un score OMS à 4, ayant trois facteurs de risque (âge, hypertension artérielle et diabète de type 2, un indice score à 7 (risque théorique d'évènement cardiovasculaire à 10 ans de 14%), sous tator 80 mg post AVC ischémique en 2012, avec un LDL actuel à 0,60 g/l ayant présenté une cytololyse hépatique supérieure à trois fois la normale. Une polymédication était retrouvée, dont un bêtabloquant et une glitazone.

- une patiente de 85 ans, avec un score OMS à 3, ayant trois facteurs de risque (âge, hypertension artérielle et diabète de type 2), polymédiquée, sous tator 80 mg post AVC ischémique capsulo thalamique gauche en avril 2014, sans surveillance du bilan lipidique depuis et présentant un tableau de myalgies diffuses.

- une patiente de 80 ans, grabataire avec un score OMS à 4, ayant les trois mêmes facteurs de risque, sous Crestor 5mg depuis trois ans post AVC ischémique sylvien droit cardio-embolique à l'origine d'une hémiparésie gauche séquellaire, et suivie pour une maladie de parkinson évoluée, ayant présenté un tableau de myalgies diffuses, cytolysé hépatique et élévation des CPK. La situation était à risque iatrogène en raison d'une insuffisance rénale sévère, d'une polymédication et 16 molécules en cours relevées, dont certaines pouvant être à l'origine de dyslipidémies secondaires comme un bêtabloquant et un thiazidique, et certaines présentant un risque d'interaction médicamenteuse avec la rosuvastatine comme la fluoxétine ou le previscan.

Chez trois patientes en prévention secondaire, la prescription pourrait être remise en cause en raison d'une iatrogénie.

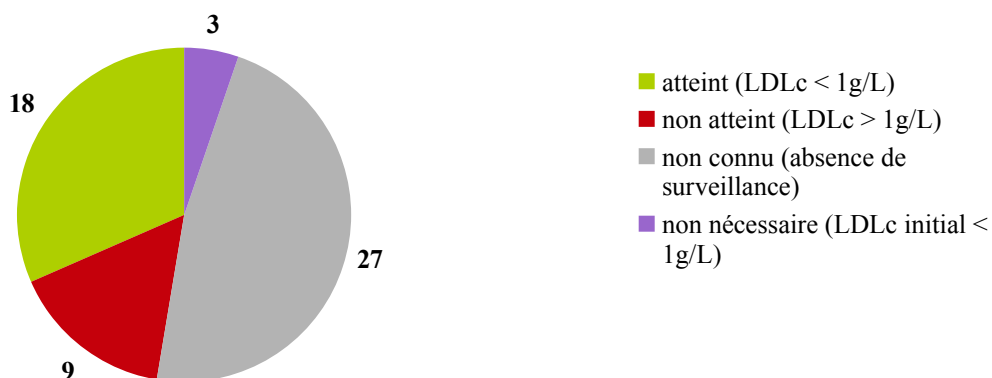
4- patients initialement à l'objectif de LDL-cholestérol recommandé

L'évaluation de l'obtention des objectifs de LDL-cholestérol recommandés était également limitée en prévention secondaire par l'absence de surveillance du bilan lipidique chez 27 patients sur les 57 en prévention secondaire (figure 23).

Parmi les 30 patients surveillés, l'objectif de LDL-cholestérol était atteint chez 18 patients au total, n'était pas atteint chez 9 patients.

Pour 3 patients en prévention secondaire, la poursuite d'une statine n'était pas nécessaire en raison de valeurs de LDL-cholestérol initialement à l'objectif, c'est à dire inférieures à 1 g/l.

figure 31: obtention de l'objectif de LDLc en prévention secondaire



DISCUSSION

1. Résultat principal de l'étude: état de la prescription actuelle et poursuite de la prescription chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés.

Etat de la prescription actuelle

Dans cette étude, nous avons retrouvé 100 patients de plus de 80 ans sous statine parmi les 754 résidents en EHPAD, ce qui représentait 31,1% des patients de plus de 80 ans. La prévalence de la population sous statine après 80 ans était donc supérieure aux chiffres de la population française puisqu'environ 10% de la population française serait actuellement sous statine.

La prescription de statines en cours dans les EHPAD de cette étude concernait majoritairement des femmes, qui représentaient environ deux tiers des patients. Elles-mêmes sont également majoritaires dans les EHPAD en raison de leur espérance de vie.

L'âge moyen des patients sous statines était de 87 ans et nous n'avons pas constaté de franche diminution de la prescription lors de l'avancement en âge. La poursuite de la prescription après 90 ans était même importante, puisqu'elle concernait 29 patients sur 100.

La prescription actuelle s'adressait à des patients présentant relativement peu de facteurs de risque: dans cette étude, les patients présentaient en moyenne deux facteurs de risque cardiovasculaires dont l'âge. En effet, plus de la moitié des patients (soit 53 d'entre eux) ne présentaient que deux facteurs de risque cardiovasculaires dont l'âge.

Leur répartition en fonction de leur nombre de facteurs de risque cardiovasculaire montrait très peu de patients avec un nombre élevé de facteurs de risque cardiovasculaire, avec seulement deux patients cumulant 4 facteurs de risque (dont l'âge), et un seul patient cumulant 5 facteurs de risque (dont l'âge).

La prescription actuelle s'adressait également à des patients dont l'état général était globalement très défavorable: 28% de patients grabataires avec un score OMS à 4, et 58% de patients avec un score OMS à 3. On retiendra seulement 14% des patients en meilleur état général avec un score OMS à 1 ou 2.

L'âge d'initiation de la statine était tardif pour un peu plus de la moitié des patients quel que soit le type de prévention: 54 prescriptions initiales après 80 ans contre 46 prescriptions avant 80 ans.

Les prescriptions de molécules génériques par les praticiens étaient encore très minoritaires dans cette étude, avec seulement 33% de prescriptions de génériques. Ces chiffres sont à modérer en raison de la délivrance possible de génériques par les officines, et celles-ci doivent être proportionnellement un peu plus nombreuses.

Les prescriptions d'atorvastatine et de pravastatine étaient majoritaires quel que soit le type de prévention: dans cette étude l'atorvastatine représentait 43% des prescriptions, suivie de la

pravastatine avec 31% des prescriptions. La rosuvastatine comptabilisait 18% des prescriptions. Les moins prescrites étaient la simvastatine avec 7% des prescriptions et la fluvastatine avec 1% des prescriptions. Ces résultats semblaient plutôt concordant avec les proportions recommandées par l'Assurance Maladie en terme de coût de traitement, l'atorvastatine était privilégiée par les prescripteurs par rapport à la rosuvastatine. La pravastatine représentait aussi une part importante de la prescription dans cette population fragile, concordant avec les recommandations de limitation des interactions médicamenteuses. Ces proportions devraient être modifiées par la restriction d'utilisation de la rosuvastatine depuis le 1er novembre 2014, désormais soumise à l'accord préalable de l'assurance maladie pour toute nouvelle prescription.

Les trois associations médicamenteuses contenant une statine n'étaient pas plébiscitées par les prescripteurs: les spécialités INEGY® (simvastatine+ ézétimibe), CADUET® (atorvastatine+ amlodipine), et PRAVADUAL® (pravastatine + aspirine) n'ont pas été retrouvées dans cette étude. Ces données vont aussi dans le sens des dernières recommandations des instances de santé françaises, puisque les substances contenant l'ézétimibe, dont l'INEGY, sont également soumises à un accord préalable de l'assurance maladie depuis le premier novembre 2014. Le PRAVADUAL® a par ailleurs été retiré de la commercialisation en France fin juillet 2014 par le laboratoire Bristol-Myers Squibb.

Les données en prévention primaire étaient concordantes avec les chiffres actuels: les prescripteurs choisissaient préférentiellement les molécules les plus récentes dont l'efficacité sur la baisse du LDL-cholestérol étaient la plus importante, à savoir l'atorvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine.

Les prescriptions de fluvastatine et simvastatine, les plus anciennes molécules, étaient beaucoup moins privilégiées par les prescripteurs. En terme de baisse de LDL-cholestérol, les données de cette étude ont pourtant montré que 12 patients présentaient des valeurs de LDL-cholestérol inférieures à 0,7 g/l: parmi eux, 9 étaient sous rosuvastatine ou atorvastatine. Ces chiffres devraient inciter le prescripteur à reconsidérer la fréquence de l'utilisation des molécules les plus puissantes après 80 ans. Une prescription de pravastatine à dose croissante chez ces 9 patients serait justifiée.

En prévention primaire, l'atorvastatine à faible dosage et la pravastatine à ces deux plus forts dosages semblaient être privilégiées par rapport à la rosuvastatine à son plus faible dosage. Ceci est en accord avec les recommandations récentes de l'assurance maladie.

Les prescriptions de pravastatine devraient être privilégiées en prévention primaire en raison d'un risque d'interactions médicamenteuses faible et d'un coût mensuel moindre que certaines molécules. Rappelons que la pravastatine (tout comme l'atorvastatine), quel que soit son dosage, revient deux fois moins cher qu'une prescription de CRESTOR® 5mg, et trois fois moins cher qu'une prescription de CRESTOR® 10 mg actuellement. Cependant, le bénéfice en terme de réduction des coûts ne peut être obtenu qu'en cas de prescription de génériques, ce qui n'était globalement pas le cas dans cette étude.

Enfin, nous retenons qu'en prévention primaire les prescriptions s'adressaient à des patients non à haut risque cardiovasculaire dans 65% des cas, et à des patients à haut risque cardiovasculaire dans 35% des cas: 28 patients n'étaient pas à haut risque cardiovasculaire contre 15 patients à haut risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'AFSSAPS pour les objectifs de LDLc.

En prévention secondaire, l'atorvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine étaient

également les plus prescrites: 28 patients étaient sous atorvastatine, 16 étaient sous pravastatine et 11 étaient sous rosuvastatine. La simvastatine et la fluvastatine étaient toujours minoritaires, avec 2 prescriptions pour la première et aucune prescription retrouvée pour la fluvastatine.

Les données en prévention secondaire confirmaient les données retrouvées en prévention primaire, à savoir une attraction du prescripteur pour les molécules les plus récentes et les plus puissantes en terme de baisse du LDL-cholestérol. L'atorvastatine et la pravastatine étaient toutefois préférées en prévention secondaire à la rosuvastatine, et une économie supplémentaire pourrait être réalisée par la prescription de ces deux molécules sous forme de génériques.

D'un point de vue économique, il y avait 18 patients sous CRESTOR® dans cette étude, 11 patients sous CRESTOR® 5mg avec un coût mensuel d'environ 16,55 euros, et 7 patients sous CRESTOR® 10 mg avec un coût mensuel de 24,57 euros. Le simple fait d'essayer une autre molécule (atorvastatine, pravastatine, simvastatine) revient environ à 8,90 euros mensuel pour les génériques et 14,73 euros mensuel pour les princeps, quel que soit le dosage utilisé.

En choisissant une autre molécule générique pour un patient sous CRESTOR® 5mg, l'économie serait de 91,8 euros par an par patient, et pour un patient sous CRESTOR® 10 mg de 188,04 euros par an par patient. Cela représente pour nos 18 patients une économie de 2326,08 euros par an.

En choisissant une autre molécule princeps pour un patient sous CRESTOR® 5mg, l'économie serait de 21,84 euros par an par patient, et pour un patient sous CRESTOR® 10 mg de 118,08 euros par an par patient. Cela représente pour nos 18 patients une économie de 1066,80 euros par an.

Ce bref calcul n'a pour seule valeur que l'exemple, la prescription thérapeutique ne doit toutefois pas être guidée uniquement par un objectif économique, et le médecin doit rester libre de prescrire la thérapeutique qu'il juge la plus adaptée à chaque patient. Les effets secondaires liés aux statines sont surtout dose-dépendants, par effet de classe.

Poursuite de la prescription chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés

Dans notre étude, nous avons conclu que la poursuite de la prescription de statine après 80 ans pouvait parfois être raisonnablement remise en cause chez certains patients, malgré un manque de précision évident des recommandations en cours de l'AFSSAPS pour les patients âgés de plus de 80 ans.

En prévention primaire, la poursuite de la prescription de statine après 80 ans pourrait être remise en cause pour certains patients inclus:

- 22 patients selon le critère de l'instauration non recommandée d'une statine après 80 ans prévention primaire
- 5 patients présentant une franche altération de leur état général, dont 4 patients non à haut risque et 1 patient à haut risque cardiovasculaire.

- 9 patients étaient d'emblée à l'objectif de LDL-cholestérol avant toute prescription de statine
- enfin selon le critère de cumul nécessaire de facteurs de risque cardiovasculaires, la réponse est plus nuancée en raison de l'absence de précisions dans les recommandations. Si l'on tient compte des études établissant que l'âge, l'hypertension artérielle et le diabète sont des facteurs majeurs dans la genèse des événements cardiovasculaires, alors aucune prescription ne peut être remise en cause compte tenu de la prépondérance de ces facteurs en prévention primaire. Si l'on tient compte d'un cumul d'au moins trois de ces facteurs de risque nécessaire à la poursuite de la statine, la poursuite pourrait être remise en cause chez 26 patients non à haut risque et 1 patient à haut risque en prévention primaire.

En prévention primaire, 10 patients présentaient un critère, 19 patients présentaient deux critères, et 5 patients présentaient les trois critères permettant la remise en cause éventuelle de la prescription. Aucun patient ne présentait les quatre critères pour la remise en cause de la prescription de statine.

En prévention secondaire, la poursuite de la prescription de statine après 80 ans pourrait être remise en cause chez 35 patients sur les 57 patients inclus:

- 17 patients étaient âgés de plus de 90 ans, selon le critère de l'espérance de vie limitée
- 23 patients étaient grabataires avec un score OMS à 4, le bénéfice d'une statine est discutable en terme de morbi-mortalité.
- 3 patientes présentaient une iatrogénie liée aux statines
- 3 patients étaient d'emblée à l'objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L avant toute prescription de statine.

En prévention secondaire, 24 patients présentaient un seul critère, et 11 patients présentaient deux critères permettant une remise en cause de la prescription de statine.

Au delà des chiffres et des recommandations élaborées par des comités d'experts, visant à ce que les médecins appliquent le meilleur traitement possible en fondant leur décisions sur les données de la science, cette étude incite surtout le prescripteur à s'interroger sur l'utilité de sa prescription d'une statine après 80 ans chez un patient grabataire, ayant une franche altération de l'état général ou une espérance de vie très limitée, en essayant de limiter le risque iatrogène à cet âge.

2. Résultats secondaires de l'étude:

Fréquence des dyslipidémies secondaires possibles

Comme nous l'avons vu dans la première partie, de nombreuses étiologies sont susceptibles de générer ou d'accentuer les dyslipidémies. Leur prise en compte peut souvent expliquer une dyslipidémie, et leur prise en charge thérapeutique peut parfois permettre d'améliorer le profil lipidique d'un patient.

Une dyslipidémie secondaire était possible chez 63 patients, ce qui représente une proportion importante de patients chez qui le déséquilibre lipidique peut être en partie expliqué par une étiologie précise.

La cause de dyslipidémie secondaire possible la plus fréquente était d'origine médicamenteuse, une cause iatrogène était retrouvée chez 45 patients au total.

Elle était retrouvée chez 22 patients en prévention primaire (dont 7 patients chez lesquels une autre cause était présente), et chez 23 patients en prévention secondaire (dont 5 patients chez lesquels une autre cause était présente).

La deuxième grande cause de dyslipidémie secondaire était l'insuffisance rénale chronique retrouvées chez 17 patients au total.

Une insuffisance rénale chronique, avec une clairance inférieure à 60 ml/min/1,73m² par la formule MDRD, était retrouvée chez 7 patients en prévention primaire (dont 3 patients en association avec une autre cause), et chez 10 patients en prévention secondaire (dont 5 patients en association avec une autre cause).

Dans cette étude, 37 patients au total ne présentaient aucune cause de dyslipidémie secondaire possible.

Surveillance clinico-biologique des patients et situations à risque d'effets indésirables médicamenteux

Dans cette étude, les effets indésirables médicamenteux liés aux statines étaient peu fréquents puisqu'ils concernaient 3% des patients, ce qui semblait confirmer un profil bon de tolérance et de sécurité des statines à cet âge. Les résultats de la recherche documentaire donnaient une fréquence légèrement supérieure, avec une évaluation de la fréquence des cytolyses hépatiques à moins de 5% des patients traités, et des plaintes musculaires entre 7 et 25% des patients traités.

Pour autant, une sous-estimation des effets secondaires liés aux statines peut exister dans cette étude, d'une part en raison de la surveillance biologique qui était jugée insuffisante, avec 46 patients non surveillés au cours des 12 derniers mois sur le plan biologique, d'autre part en raison des effets secondaires cliniques à type de plaintes musculaires pouvant être confondus à cet âge avec des tableaux d'algies diffuses chroniques fréquents à cet âge (arthrose diffuse, pseudo-polyarthrite rhizomélique..)

Les effets secondaires liés aux statines sont dépendants, comme nous l'avons vu dans la première

partie, de la dose de statine prescrite, d'un risque d'interactions médicamenteuses entre molécules utilisant les mêmes voies métaboliques d'élimination, de l'existence de maladies associées. Les situations à risque connues imposant un contrôle des CPK sont l'âge supérieur à 70 ans, l'insuffisance rénale, les hypothyroïdies, la consommation d'alcool, les antécédents personnels ou familiaux de pathologie musculaire, d'intolérance musculaire à un hypolipémiant.

Les trois patientes de cette étude ayant présenté un effet indésirable médicamenteux lié aux statines étaient en situation à risque par des comorbidités importantes, une polymédication à chaque fois retrouvée, de fortes doses de statine utilisées (deux patientes de 86 et 85 ans grabataires sous TAHOR® 80 mg), une insuffisance rénale sévère (MDRD=36 ml/min chez une patiente), et pour une patiente par l'absence même de toute surveillance de sa dyslipidémie malgré le plus fort dosage de TAHOR® utilisé.

Les résultats de cette étude ont montré que quasiment la moitié des patients, soit 46 patients, n'avaient pas de bilan lipidique au cours des 12 derniers mois. Il n'est pas recommandé de dépister une dyslipidémie après l'âge de 80 ans par la réalisation d'exploration d'une anomalie lipidique. Cependant, toute dyslipidémie traitée devrait faire l'objet d'une surveillance biologique minimale annuelle. L'absence de surveillance du bilan lipidique était donc fréquente, et un frein à l'évaluation et la surveillance des effets indésirables médicamenteux liés aux statines.

Obtention des objectifs de LDL-cholestérol recommandés

Les objectifs de LDL-cholestérol étaient globalement bons chez les 54 patients surveillés sur le plan biologique au cours des 12 derniers mois: parmi eux 43 patients étaient à l'objectif et 11 patients n'atteignaient pas l'objectif de LDL-cholestérol fixé par les recommandations. Environ 80% des patients surveillés étaient à l'objectif de LDL-cholestérol.

On notait pourtant que parmi les 43 patients pour lesquels l'objectif était obtenu, que celui était atteint avant toute prescription de statine pour 12 patients.

Des valeurs basses de LDL-cholestérol, inférieures aux objectifs fixés par les recommandations européennes de l'ESC à 0,7g/l étaient retrouvées chez 13 patients. Une adaptation thérapeutique semblait nécessaire pour la majorité d'entre eux en raison de leur âge avancé (6 patients ayant entre 85 et 89 ans et 4 patients ayant plus de 90 ans), de leur état général (4 patients avec un score OMS à 3 et 8 patients avec un score OMS à 4), de statines entraînant de fortes baisses de LDL-cholestérol souvent prescrites (3 patients sous atorvastatine 40 mg, 3 patients sous atorvastatine 80 mg, 1 patient sous rosuvastatine 10 mg).

L'absence de surveillance du bilan lipidique au cours des 12 derniers mois chez 46 patients était un frein à l'évaluation de l'obtention des valeurs de LDL-cholestérol fixés par les recommandations.

3. Limites de l'étude

Tout d'abord, les résultats de cette étude étaient limités par la faiblesse de son échantillon, limité à 100 personnes sous statines parmi les 754 résidents au sein des neuf établissements ayant accepté d'y participer. Cette étude ne saurait être représentative de l'ensemble des résidents en EHPAD en France, une telle étude nécessiterait plusieurs investigateurs et des moyens conséquents pour sa réalisation à l'échelle nationale. Elle est simplement le reflet de la prescription actuelle en 2014 au niveau local.

Ensuite, il n'existe pas à ce jour de grandes études d'intervention clinique en France sur le bénéfice des statines chez le patient institutionnalisé après 80 ans. Les recommandations cliniques actuelles déconseillent l'instauration de statines en prévention primaire après 80 ans, ainsi que le dépistage d'une dyslipidémie après cet âge. Pour autant, elles ne définissent pas de limites précises à la poursuite d'une prescription après 80 ans, chaque situation devant être évaluée par le praticien en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires, des comorbidités, de l'état général, de l'espérance de vie. La mesure du bénéfice-risque est laissée à l'évaluation du praticien dans les recommandations, et il n'existe pas de score disponible en fonction de ces différents facteurs afin de juger si la poursuite de la statine est nécessaire. Par exemple, de tels scores existent dans d'autres pathologies comme l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire chez le sujet âgé, où les scores de CHA2DS2-vasc, évaluant le risque thrombo-embolique et le HAS-bled, évaluant le risque hémorragique sont des paramètres décisionnels importants dans la poursuite d'un anticoagulant.

De fait, cette étude était in fine limitée par le choix de critères décisionnels pour envisager un arrêt raisonnable d'un traitement par statine après 80 ans:

- En prévention primaire, afin de guider une interruption éventuelle de la statine en cours, le cumul de facteurs de risques nécessaire à la poursuite de la statine reste imprécis dans les recommandations actuelles, tout comme l'importance relative de chaque facteur de risque dans la genèse des événements cardio-vasculaires à cet âge, même si l'âge, l'hypertension artérielle et le diabète de type 2 semblent être des facteurs majeurs. Il en est de même pour l'état général, un score OMS à 4 témoignant d'une altération franche de l'état général et de l'existence de comorbidités importantes nous a semblé suffisant pour la décision d'interruption de la prescription, mais les recommandations n'établissent pas d'évaluation précise dans la prise de décision.
- En prévention secondaire, nous avons arbitrairement choisi qu'à 90 ans l'espérance de vie était limitée, et qu'un score OMS à 4 était le témoin d'une altération importante de l'état général et d'importantes comorbidités, mais les recommandations manquent encore une fois de précisions.

D'autre part, l'absence de surveillance biologique du bilan lipidique au cours des 12 derniers mois chez la moitié des patients environ a nécessairement freiné:

- l'évaluation des caractéristiques de la population et le calcul de l'indice SCORE,
- l'évaluation des effets indésirables biologiques, avec un risque de sous estimation des cytolyses hépatiques et/ou élévation des CPK,
- l'évaluation des objectifs de LDL-cholestérol, avec également un risque de sous estimation de certaines données, notamment les valeurs de LDL-cholestérol en-deçà des recommandations établies chez l'adulte plus jeune.

4. Propositions

Renforcer l'information des médecins généralistes

Dans l'attente d'études d'intervention de grande ampleur sur les statines en France après 80 ans, l'information des médecin généralistes est capitale et permettra de limiter certaines prescriptions inutiles.

L'information des acteurs de santé est nécessaire afin de garantir une surveillance biologique des traitements entrepris, de limiter la iatrogénie et survenue d'effets indésirables, la poursuite de traitements trop «agressifs» en terme de baisse du LDL-cholestérol car des molécules d'efficacité inférieure seraient souvent suffisantes.

Mieux maîtriser les dépenses de santé liées aux statines

Depuis 2008, la maîtrise des dépenses de santé est devenue un enjeu majeur pour le Ministère de la Santé en France. Le rapport de l'HAS paru en 2010 sur l'efficacité et l'efficience des hypolipémiants (1) témoigne de cette volonté de réduction des dépenses de santé, notamment sur le coût de remboursement que représentent les statines en France. Les résultats de cette étude à l'échelle locale confortent l'analyse des autorités de santé d'une sur-prescription des statines dans l'hexagone. Cibler au mieux les patients requérant une statine est devenu un enjeu de santé publique afin de pérenniser notre système de soin. La population des plus de 80 ans va obligatoirement s'accroître en raison de l'allongement de l'espérance de vie, et malgré une diminution du chiffre d'affaire des laboratoires engagée depuis l'apparition des molécules génériques, le volume de vente et le nombre de patients sous statines à traiter devrait continuer d'augmenter.

Lorsqu'une statine est prescrite après 80 ans, une réduction des coûts est facilement envisageable, d'abord en favorisant la prescription de molécules génériques plutôt que des molécules brevetées. En ce sens, les instances de santé ont décidé qu'à partir du 1er novembre 2014, les spécialités contenant de la rosuvastatine (CRESTOR®) et ceux qui contiennent de l'ézetimibe seul (EZETROL®) ou en association (INEGY®, VYTORIN®) devraient faire l'objet d'une demande d'accord préalable par le prescripteur, en raison du caractère coûteux d'une telle prise en charge et du non respect de recommandations en cours, et pour favoriser un bon usage du médicament et maîtriser les dépenses de santé publique.

Enfin, les mémos parus en juin 2014 établis par l'assurance maladie sont utiles pour le prescripteur: les coûts mensuels de traitement en fonction du pourcentage de baisse du LDL-cholestérol souhaité sont également une aide pour le choix de la molécule la moins coûteuse, tout en gardant à l'esprit que certaines molécules peuvent être favorisées selon le risque d'interactions médicamenteuses avec le reste du traitement habituel d'un patient, ou selon leur tolérance clinique.

Développer la prise en charge non médicamenteuse des dyslipidémies au grand âge

Le développement au sein des EHPAD de l'activité physique adaptée depuis plusieurs années est également à encourager, car les études montrent une amélioration du profil lipidique des patients, et

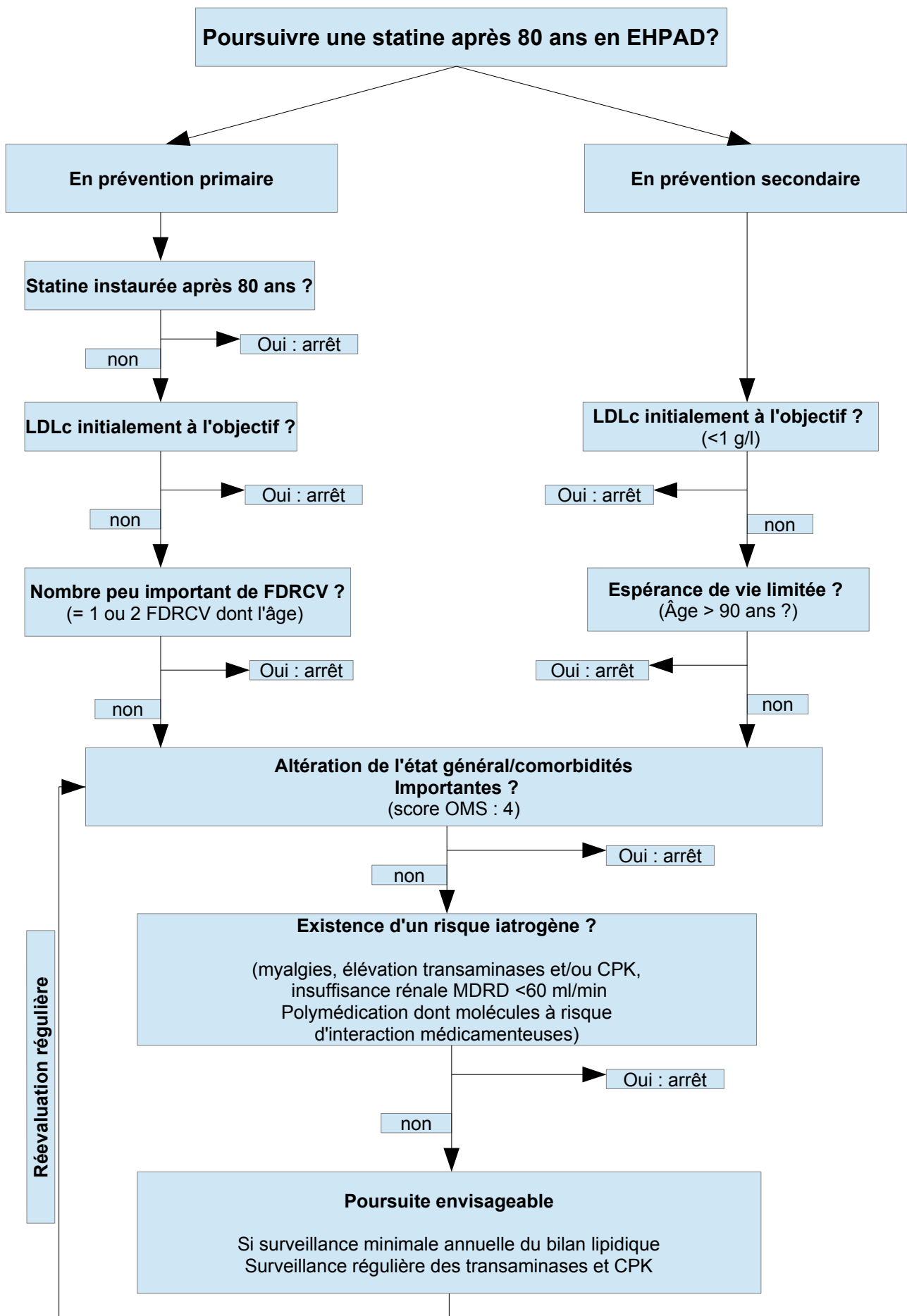
semble bénéfique également dans la prévention de nombreux déclinés liés à l'âge sur le plan psychologique et cognitif, nutritionnel, métabolique, osseux et réduirait l'incidence des chutes. Une piste encourageante à développer en EHPAD serait de cibler les patients très âgés dyslipidémiques en fonction de leur autonomie, et de les encourager à pratiquer une activité physique adaptée à leur capacités physiques.

Sur le plan alimentaire, loin d'encourager les régimes restrictifs au grand âge, la qualité des graisses serait à privilégier comme la consommation des graisses polyinsaturés du régime méditerranéen . Il n'existe pas à notre connaissance de régime alimentaire spécifique développé pour ces patients au sein des EHPAD, la restauration collective étant un frein au développement de repas individualisés. Pourtant, des repas adaptés sont possibles pour les patients diabétiques. Le développement de repas adaptés aux patients dyslipidémiques en EHPAD est une piste à encourager.

Proposition d'arbre décisionnel sur la poursuite des statines après 80 ans en institution

La création d'un score par la Haute Autorité de Santé permettant de guider la prise de décision sur la poursuite ou non d'une statine après l'âge de 80 ans, validée par des études de grande ampleur sur l'utilisation des statines en France dans cette population, pourrait être d'une aide précieuse pour le praticien. Il viendrait en complément des aides à la prescription récentes.

Dans cette attente, et afin de garantir un cadre de prescription raisonnable, nous avons établi un arbre décisionnel pouvant guider le généraliste dans son choix sur la poursuite d'une prescription lors d'une visite en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.



CONCLUSION

La poursuite de la prescription des statines chez les patients âgés de plus de 80 ans en institution doit répondre aux recommandations actuelles en vigueur en France, établies par l'AFSSAPS en mars 2005. Pour autant, ces recommandations ont été établies à partir d'études d'intervention de grande ampleur ne concernant pas spécifiquement la population des plus de 80 ans, chez qui nous manquons d'études de grande ampleur.

A ce titre, l'étude SAGA (Statines Au Grand Age) va être débutée en Aquitaine en 2015 par le Département de Médecine Générale, coordonnée par le Pr Jean-Philippe Joseph. Il s'agit d'une étude prospective de grande ampleur en médecine générale dont l'objectif est de mesurer l'impact médico-économique et sur la mortalité de l'arrêt des statines en prévention primaire chez le sujet âgé de plus de 75 ans.

De multiples facteurs sont en jeu dans la prescription de statines chez le sujet âgé et le prescripteur doit les prendre en compte. Les attentes du patient, son état général et nutritionnel, son espérance de vie, ses comorbidités, son état intellectuel, ses capacités d'adhésion au traitement sont à évaluer régulièrement.

En France, la proportion de patients sous statine serait d'environ 7% de la population totale et 25% des plus de 50 ans, ce qui représentait 4,5 millions de français environ en 2012. L'espérance de vie est en augmentation et les chiffres de l'institut national des études démographiques publiés au 31 décembre 2012 fixaient l'espérance de vie d'une personne de 80 ans à 7,38 années pour une femme et 5,94 années pour un homme (annexe 3).

Le rapport Charpin de juin 2011 sur les perspectives démographiques et financières de la dépendance, évalue que le nombre de personnes âgées dépendantes en France métropolitaine serait multiplié par 1,4 entre 2010 et 2030 et passerait de 1 150 000 à 1 550 000 personnes. Ce chiffre serait multiplié par 2 entre 2010 et 2060 et passerait de 1 150 000 à 2 300 000 personnes.

Si le chiffre d'affaire des statines est en diminution depuis l'arrivée des génériques en 2005, il n'en reste pas moins que le marché des statines reste très lucratif, et que la prévention du sujet âgé ne pourra être que logiquement rentable pour l'industrie pharmaceutique en nombre de sujets à traiter dans les années à venir.

Depuis quelques années, les instances de santé en France ont pris la mesure de ces difficultés à venir. La prescription des statines est devenue l'une des priorités pour le Ministère de la Santé et les Caisses de Sécurité Sociale. Les écarts grandissant entre les recommandations et les prescriptions constatées, ont amené à proposer un certain nombre de mesures afin de limiter les dépenses de santé publique.

Le suivi des recommandations en cours permettrait déjà à lui seul de réduire un certain nombre de prescriptions. Les mesures non médicamenteuses de prise en charge des dyslipidémies, nutritionnelles ou par l'activité physique adaptée aux personnes âgées sont à encourager et pourraient aussi limiter l'impact des dyslipidémies aux vues des études actuelles.

Les résultats de cette étude encouragent le prescripteur à évaluer et réévaluer régulièrement le bénéfice-risque d'une prescription de statine chez le sujet âgé selon la tolérance, les interactions médicamenteuses possibles, les baisses de cholestérol désirées et obtenues avec le dosage de la

molécule en cours.

Enfin le médecin ne doit oublier qu'au-delà de l'acquisition de connaissances à laquelle la lecture des recommandations peut contribuer, il s'agit aussi pour lui lorsqu'un patient lui accorde sa confiance d'utiliser sa réflexivité, sa capacité d'appréciation du contexte général et bio-psycho-social du patient face à lui, afin de lui apporter le soin qui semble le plus approprié en se rappelant que plusieurs attitudes sont possibles.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Efficacité et efficacité des hypolipémiants: une analyse centrée sur les statines. Haute autorité de santé; juillet 2010.
2. Le Bras M, Cariou B. Dyslipidémies. *La Revue du Praticien* 2011;61: 93-102.
3. Parhofer KG, Barrett PH. Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *J Lipid Research* 2006;47:1620-30.
4. Fernandez ML, Lin EC, McNamara DJ. Differential effects of saturated fatty acids on low density lipoprotein metabolism in pig. *J Lipid research* 1992; 33:1833-42.
5. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
6. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:5949-53.
7. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
8. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-16.
9. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:3883-7.
10. Gopaul NK, Anggard EE, Mallet AI, Betteridge DJ, Wolff SP, Nourooz-Zadeh J. Plasma 8-epi-PGF2 alpha levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus. *FEBS Lett* 1995;368:225-9.
11. Griendling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2175-83.
12. Griendling KK, Ushio-Fukai M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. *Regul Pept* 2000;91:21-7.
13. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995;332:1198-203.
14. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420:846-52.
15. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, mars 2005
16. Place des dosages des apolipoprotéines A& et B dans le bilan lipidique. Rapport de l'HAS ; septembre 2008
17. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
18. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, 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* 2013; 10:1161-1201.
19. Endo A. and al. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research* 1992; 33: 1569-82.

20. Grundy, S. M. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319:24-33.
21. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet.* 1994; 344:1383-1389.
22. Rapport sur les conditions de retrait du marché des spécialités contenant de la cérivastatine (Staltor® et cholstat®) le 08 août 2001 et obligations de pharmacovigilance. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [Ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr).
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Balgent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ; 376:1670-81.
24. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD007784.
25. Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol*, 2005;16 : 624-9.
26. Verges B. Les effets pléiotropes des statines ont-ils un intérêt clinique ? *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004 ; 97:1231-5.
27. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, Meraj P, Fier C, Fallon JT, Ambrose JA. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 1 294-304.
28. Guide prescrire des interactions médicamenteuses 2015.
29. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS, An assessment of statin safety by muscle experts. *American Journal Cardiology*, 2006;97:69-76.
30. Armitage J., The safety of statins in clinical practice, *Lancet*, 2007; 370:1781-1790.
31. The SEARCH Collaborative group, SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy. A genomewide study, *New England Journal of Medicine*, 2008;359:789-799.
32. FDA Drug Safety Communication: Revised dose limitation for Zocor (simvastatine) when taken with amiodarone. 15/12/2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283137.html>
33. Zocor (simvastatin): Label change-New restrictions, contraindication, and dose limitations. <http://www.fda.gov/Safety/Medwatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258384.html>
34. Naveed Sattar et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
35. Swapnil N Rajpathak et al. Statin therapy and risk of Developing Type 2 diabete: A meta-Analysis. *Diabetes Care*, Volume 32, No 10, October 2009; 1924-29.
36. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. 28/02/2012. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.html>
37. HMG-CoA Reductase Inhibitors (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin) and safety the risk of nowonset diabetes/impaired glucose metabolism. Agreed by PhVWP March 2012. Heads of Medicines Agencies. Mars 2012 : www.ogyi.hu/dynamic/HMGCOAreductase.pdf
38. site internet ameli.fr http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/memo_cout_metropole.pdf
39. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-9.

40. Ridker et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine* 2008; 359:2195-207.
41. Afilalo J, Duque G et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 37-45.
42. Schatz IJ et al. Cholestérol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:351-5
43. Wannamethee G, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Low serum total cholestérol concentrations and mortality in middle aged British men. *British Medicine Journal* 1995; 311:409-13.
44. Psaty BM, Furberg CD et al. Traditional risk factors and subclinical disease mesure as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Heart Study. *Arch. Intern. Med.* 1999;159:1339-47.
45. Emmerich J, Bruckert E, Delahaye F, et al. Relations between HDL-cholestérol and cardiovascular disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85 Spec No 3: 21-28.
46. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 281-90.
47. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med* 1992; 152:56-64.
48. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119-23.
49. Forette B, Tortrat D, Wolmark Y. Cholesterol as risk factor for mortality in elderly women. *Lancet* 1989;1:868-70.
50. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. Buy how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308:367-72.
51. Gover SA, Paquet S et al. Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovascular disease: a comparison of primary vs secondary prevention. *Arch Intern Med* 1998;158:655-62.
52. de Lorgeril MD, Salen P, Monjaud I, Delaye J. The 'diet heart' hypothesis in secondary prevention of coronary heart disease. *Eur Heart J.* 1997 Jan;18(1):13-8.
53. Trichopoulou A.,Bamia C. et al. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b2337: 1-8
54. Mackinnon LT, Hubinger LM. Effects of exercise on lipoprotein. *Sports Med* 1999; 28:11-24.
55. Blain H, Vuillemin A, Blain A, Jeandel C. Médecine préventive chez les personnes âgées: les effets préventifs de l'activité physique chez les personnes âgées. *Presse Med* 2000; 29:1240-8.
56. Gulsvik A, Thelle D, Samuelsen S, et al. Ageing, physical activity and mortality- a 42-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 2012;41:521-30.
57. Organisation mondiale de la santé. *Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé.* Genève, 2010: Editions de l'OMS.

ANNEXES

Annexe 1: calcul du score Framingham (d'après le National Cholesterol Education Program: ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference; www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf)

Men			Women		
Estimate of 10-Year Risk for Men			Estimate of 10-Year Risk for Women		
(Framingham Point Scores)			(Framingham Point Scores)		
Age	Points		Age	Points	
20-34	-9		20-34	-7	
35-39	-4		35-39	-3	
40-44	0		40-44	0	
45-49	3		45-49	3	
50-54	6		50-54	6	
55-59	8		55-59	8	
60-64	10		60-64	10	
65-69	11		65-69	12	
70-74	12		70-74	14	
75-79	13		75-79	16	
Total Cholesterol			Total Cholesterol		
	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1
HDL (mg/dL)			HDL (mg/dL)		
	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
≥60	-1	0	0	0	0
50-59	0	0	0	0	0
40-49	1	0	0	0	0
<40	2	0	0	0	0
Systolic BP (mmHg)			Systolic BP (mmHg)		
	If Untreated	If Treated			
<120	0	0		0	
120-129	0	1		3	
130-139	1	2		4	
140-159	1	2		5	
≥160	2	3		6	
Point Total			Point Total		
	10-Year Risk %				
<0	< 1				
0	1				
1	1				
2	1				
3	1				
4	1				
5	2				
6	2				
7	3				
8	4				
9	5				
10	6				
11	8				
12	10				
13	12				
14	16				
15	20				
16	25				
≥17	≥ 30				
10-Year risk _____%			10-Year risk _____%		

Annexe 2: calcul de l'indice SCORE (d'après la société européenne de cardiologie. European guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice (2012): European Heart Journal 2012; 33; 1635-1701)

Step 1

Age			
Years	LDL Pts	Chol Pts	
30-34	-1	[-1]	
35-39	0	[0]	
40-44	1	[1]	
45-49	2	[2]	
50-54	3	[3]	
55-59	4	[4]	
60-64	5	[5]	
65-69	6	[6]	
70-74	7	[7]	

Step 2

LDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	
<100	<2.59	-3	
100-129	2.60-3.36	0	
130-159	3.37-4.14	0	
160-190	4.15-4.92	1	
≥190	≥4.92	2	

Cholesterol			
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts	
<160	<4.14	[-3]	
160-199	4.15-5.17	[0]	
200-239	5.18-6.21	[1]	
240-279	6.22-7.24	[2]	
≥280	≥7.25	[3]	

Step 3

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	2	[2]
35-44	0.91-1.16	1	[1]
45-49	1.17-1.29	0	[0]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
≥60	≥1.56	-1	[-2]

Step 4

Blood Pressure				
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)			
	<80	80-84	85-89	90-99
<120	0 [0] pts			
120-129		0 [0] pts		
130-139			1 [1] pts	
140-159				2 [2] pts
≥160				3 [3] pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

Step 5

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

Step 6

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

(sum from steps 1-6)

Step 7

Adding up the points	
Age	_____
LDL-C or Chol	_____
HDL - C	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point total	_____

(determine CHD risk from point total)

Step 8

CHD Risk			
LDL Pts Total	10 Yr CHD Risk	Chol Pts Total	10 Yr CHD Risk
<-3	1%		
-2	2%		
-1	2%	[-<1]	[2%]
0	3%	[0]	[3%]
1	4%	[1]	[3%]
2	4%	[2]	[4%]
3	6%	[3]	[5%]
4	7%	[4]	[7%]
5	9%	[5]	[8%]
6	11%	[6]	[10%]
7	14%	[7]	[13%]
8	18%	[8]	[16%]
9	22%	[9]	[20%]
10	27%	[10]	[25%]
11	33%	[11]	[31%]
12	40%	[12]	[37%]
13	47%	[13]	[45%]
≥14	≥56%	≥[14]	≥[53%]

(compare to average person your age)

Step 9

Comparative Risk			
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	1%	2%
35-39	5%	4%	3%
40-44	7%	4%	4%
45-49	11%	8%	4%
50-54	14%	10%	6%
55-59	16%	13%	7%
60-64	21%	20%	9%
65-69	25%	22%	11%
70-74	30%	25%	14%

Color	Key
green	Relative Risk
white	Very low
yellow	Low
rose	Moderate
red	High
	Very high

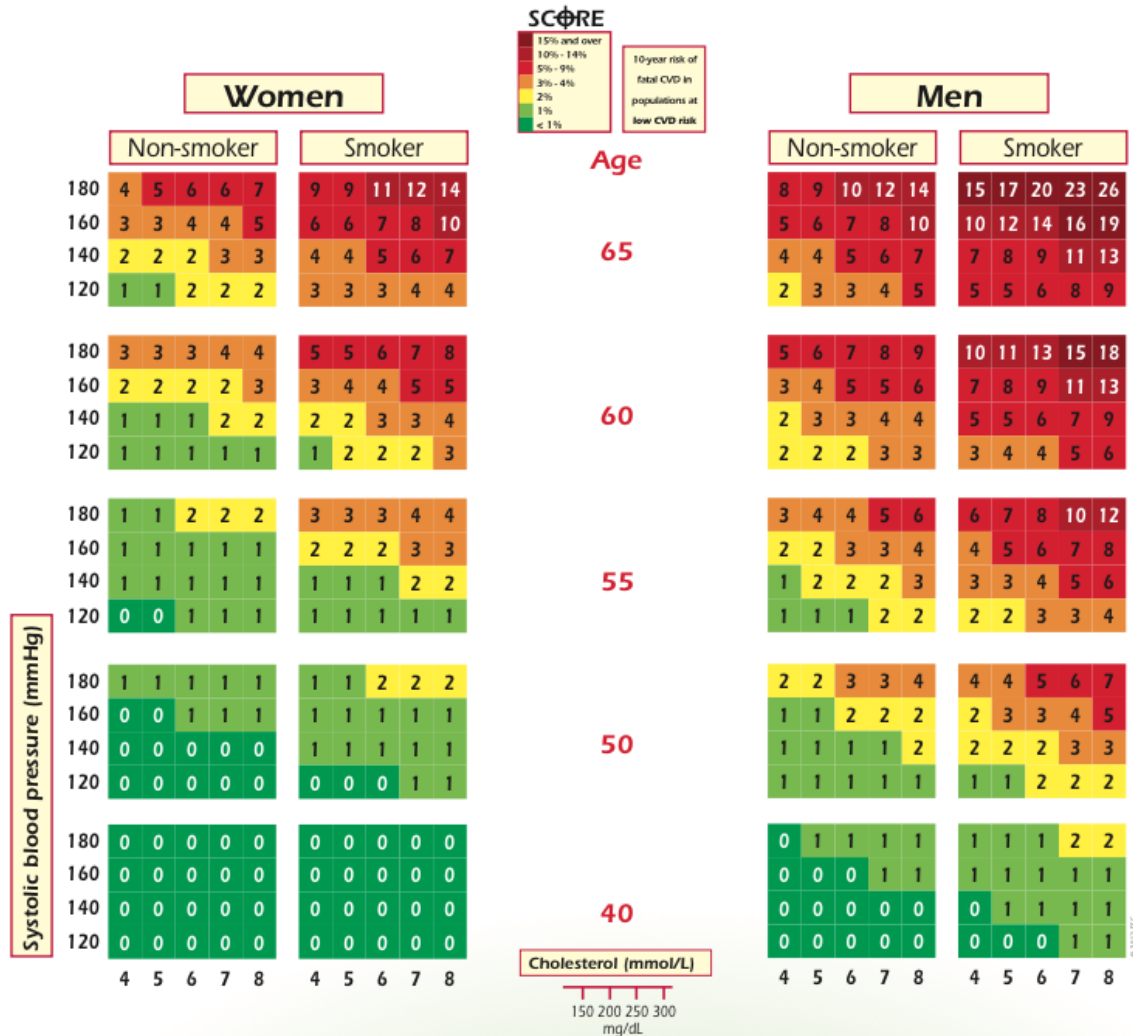
* Hard CHD events exclude angina pectoris

** Low risk was calculated for a person the same age, optimal blood pressure, LDL-C 100-129 mg/dL or cholesterol 160-199 mg/dL, HDL-C 45 mg/dL for men or 55 mg/dL for women, non-smoker, no diabetes

Risk estimates were derived from the experience of the Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



How do I use the SCORE charts to assess CVD risk in asymptomatic persons?

1. Use the **low risk charts** in Andorra, Austria, Belgium*, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece*, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, The Netherlands*, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain*, Sweden*, Switzerland and the United Kingdom.

Use the **high risk charts** in other European countries. Of these, some are at very high risk and the charts may underestimate risk in these. These include Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Macedonia FYR, Moldova, Russia, Ukraine and Uzbekistan.

*Updated, re-calibrated charts are now available for Belgium, Germany, Greece, The Netherlands, Spain, Sweden and Poland.

2. Find the cell nearest to the person's age, cholesterol and BP values, bearing in mind that risk will be higher as the person approaches the next age, cholesterol or BP category.

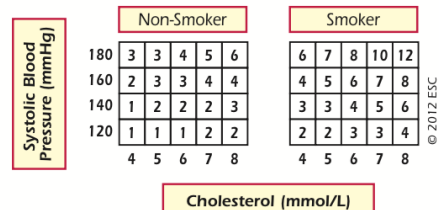
3. Check the qualifiers

4. Establish the total 10 year risk for fatal CVD.

Relative Risk Charts

Note that a low total cardiovascular risk in a young person may conceal a high relative risk; this may be explained to the person by using the relative risk chart. As the person ages, a high relative risk will translate into a high total risk. More intensive lifestyle advice will be needed in such persons. This chart refers to relative risk, not percentage risk, so that a person in the top right corner is at 12 times higher risk than a person in the bottom left corner.

Another approach to explaining risk to younger persons is to use cardiovascular risk age. For example, in the high risk chart, a 40 year old male hypertensive smoker has a risk of 4%, which is the same as a 65 year old with no risk factors, so that his risk age is 65. This can be reduced by reducing his risk factors.



Risk estimation using SCORE: Qualifiers

- The charts should be used in the light of the clinician's knowledge and judgement, especially with regard to local conditions.
- As with all risk estimation systems, risk will be over-estimated in countries with a falling CVD mortality rate, and under estimated if it is rising.
- At any given age, risk appears lower for women than men. However, inspection of the charts shows that their risk is merely deferred by 10 years, with a 60 year old woman resembling a 50 year old man in terms of risk.
- Risk may be higher than indicated in the chart in:
 - Sedentary or obese subjects, especially those with central obesity
 - Those with a strong family history of premature CVD
 - Socially deprived individuals and those from some ethnic minorities
 - Individuals with diabetes - the SCORE charts should only be used in those with type 1 diabetes without target-organ damage; other diabetic subjects are already at very high risk.
 - Those with low HDL cholesterol* or increased triglyceride, fibrinogen, apoB, Lp(a) levels and perhaps increased high-sensitivity CRP
 - Asymptomatic subjects with evidence of pre-clinical atherosclerosis, for example plaque on ultrasonography.
 - Those with moderate to severe chronic kidney disease (GFR <60 mL/min/1.73 m²)

*Note that HDL cholesterol impacts on risk in both sexes, at all ages, and at all level of risk. This effect can be estimated using the electronic version of SCORE, HeartScore, which has been updated to include HDL cholesterol level.

Annexe 2: Espérance de vie actuelle en France des personnes âgées (d'après l'Institut National des Etudes Démographiques au 31/12/12)

Age	Espérance de vie pour une femme (années)	Espérance de vie pour un homme (années)
80 ans	<i>7,38</i>	<i>5,94</i>
85 ans	<i>5,18</i>	<i>4,3</i>
90 ans	<i>3,58</i>	<i>3,1</i>
95 ans	<i>2,36</i>	<i>2,29</i>

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques ou mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me sont demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses: que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME:

La prescription actuelle des statines chez les sujets âgés de plus de 80 ans repose en France sur les recommandations établies par l'AFSSAPS en 2005. Aucune étude prospective multicentrique de grande ampleur n'a été réalisée dans cette population spécifique, la prescription repose sur des données en grande partie établies chez l'adulte plus jeune.

L'objectif de notre étude en médecine générale était de décrire la prescription de statines en 2014 chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés à Mont-de-Marsan et sa périphérie, et de déterminer si la poursuite de la prescription semblait toujours nécessaire. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la prévalence des situations de dyslipidémie secondaire possible, la surveillance clinico-biologique, l'obtention des objectifs thérapeutiques fixés par les recommandations actuelles.

Parmi les 754 résidents des neuf EHPAD, l'étude totalisait 100 patients sous statines, d'âge moyen de 87 ans, ayant en moyenne deux facteurs de risque cardiovasculaire dont l'âge, 28% des patients un score OMS à 4 et 58% des patients un score OMS à 3. Les molécules les plus récentes et les plus puissantes étaient globalement les plus prescrites, l'atorvastatine et la pravastatine regroupaient respectivement 43% et 31% des prescriptions. La poursuite de la prescription était discutable chez 34 patients sur 43 en prévention primaire, chez 35 patients sur 57 en prévention secondaire. Les causes de dyslipidémies secondaires possibles les plus fréquentes étaient iatrogènes et rénales. Malgré 46% des patients qui n'avaient pas eu de surveillance du bilan lipidique dans l'année, environ 80% des patients surveillés étaient à l'objectif de LDL-cholestérol fixé par les recommandations. Pour 13% des patients le dosage ou la molécule devait être reconsidérés en raison de valeur de LDL-cholestérol très basses, inférieures à 0,7 g/L.

Les mesures non médicamenteuses de prise en charge des dyslipidémies sont à encourager et pourraient aussi limiter l'impact des dyslipidémies au grand âge aux vues des études actuelles.

ABSTRACT:

The current statins prescription on subjects older than 80 years-old in France is based on the recommendations established by the AFSSAPS in 2005. No prospective multicenter study has been realised on this specific population: prescription is mostly based on younger adults data.

Our study's aim was to describe, in 2014, statins prescriptions on subjects older than 80 years-old living in Mont-de-Marsan retirement homes, and to judge if the treatment was still necessary. Secondary objectives were to assess the prevalence of secondary dyslipidemia, clinical and biological monitoring, and to achieve the therapeutic goals set by the recommendations.

On the 754 residents of the nine nursing homes, the study included 100 patients consuming statins and the mean age was 87 years. They had an average of two cardiovascular risk factors including age. Patients with OMS-score equal to 4 were 28%, and equal to 3 were 58%. The latest and most powerful molecules were most prescribed, atorvastatin and pravastatin, and regrouped 43% and 31% of prescriptions. To keep the prescription was questionable in 34 of 43 patients in primary prevention, and in 35 of 57 patients on secondary prevention. The most common causes of secondary dyslipidemia were iatrogenic and kidney. In spite of 46% of patients who had no lipid monitoring in the year, about 80% of patients were in goal set by the recommendations for LDL-cholesterol. For 13% of patients the dosage or the molecule had to be reconsidered because of very low LDL-cholesterol value, less than 0,7 g/L.

According to the current studies, non-drug measures of dyslipidemias management (adapted physical activity, mediterranean diet) has to be promoted, and could limit the dyslipidemias impact in old aged people.

DISCIPLINE: Médecine Générale

MOTS-CLES: Médecine générale, statines, sujet âgé, dyslipidémies.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Université de Bordeaux Segalen 146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX CEDEX