

Impact du genre sur la survenue d'effets indésirables sous statines en médecine générale

Camille Vaillant

► **To cite this version:**

Camille Vaillant. Impact du genre sur la survenue d'effets indésirables sous statines en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01869984

HAL Id: dumas-01869984

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01869984>

Submitted on 7 Sep 2018

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.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018

**THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 21 juin 2018

par

Madame Vaillant Camille

Née le 28 décembre 1989 à Caen (14)

TITRE DE LA THÈSE :

**Impact du genre sur la survenue d'effets indésirables sous
statines en médecine générale**

-

**Impact of gender on the occurrence of side effects under statins in general
medicine**

Président : Monsieur le Professeur COQUEREL Antoine

Membres : Docteur HUMBERT Xavier « Directeur de thèse »

Docteur COUETTE Pierre-André

Docteur ALEXANDRE Joachim

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thôn	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M.	DUHAMEL Jean-François Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Pédiatrie

Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie - Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M.	HÉRON Jean-François Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Cancérologie
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno Éméritat jusqu'au 31/01/2020	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses

Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme	ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	LUET Jacques Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Médecine générale
----	-------------------------------------------	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS À TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard sera en retraite à partir du 01/01/18	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2017	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M.	GRUJARD Philippe	Médecine générale
M.	LE BAS François	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Président du Jury

A Monsieur le Professeur Antoine COQUEREL. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

A Messieurs les membres du Jury

A Messieurs les Docteurs Pierre-André COUETTE et Joachim ALEXANDRE. Pour avoir accepté d'évaluer mon travail, veuillez agréer ma gratitude et mes sincères salutations.

A notre Directeur de thèse et membre du Jury

A Monsieur le Docteur Xavier Humbert. Merci d'avoir accepté de diriger notre thèse, merci d'avoir été si disponible, réassurant et d'avoir su nous guider dans des moments parfois difficiles.

Au service de biostatistiques du CHU de Caen

A Monsieur le Docteur Rémi MORELLO. Merci pour votre aide considérable concernant la partie statistique de ce travail de thèse.

A mes années d'internat

Merci à toutes les équipes que j'ai pu rencontrer au cours de mes stages avec une mention particulière pour les équipes de Bayeux et de Cherbourg.

A ma co-interne préférée Margot devenue ma co-thésarde et une grande amie

A mes amis de toujours

Merci à Marie-Clémence, Amandine, Zoé, Perrine, Camille, Henri, Cloé, Audrey et Sélim

A mes ami(e)s de médecine d'univers différent

Stéphanie, Marion, Charlotte, Claire, Julie et tous les autres

A ma famille

Un immense merci à mes parents qui ont toujours été présents et m'ont soutenue durant ces longues études.

Un grand merci à mes sœurs, Marie et Méthilde qui m'ont toujours épaulée quand il le fallait.

A mon neveu préféré, Léopold.

A mes grands-parents qui sont et auraient été fiers.

A Thibaut, pour son soutien quotidien.

ABRÉVIATIONS (classées par ordre alphabétique)

AM : Amiens
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AN : Angers
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
BS : Besançon
BX : Bordeaux
BR : Brest
BNPV : Base nationale de pharmacovigilance
CN : Caen
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CF : Clermont-Ferrand
DJ : Dijon
EI : Effets indésirables
GR : Grenoble
IMC : Indice de masse corporelle
LL : Lille
LLT :Lowest Level Term
LM : Limoges
LY : Lyon
MA : Marseille
MedDRA : Medical dictionary for regulatory activities
MG : Médecin généraliste
MP : Montpellier
NY : Nancy
NT : Nantes
NC : Nice
PA : Paris
PO : Poitiers
RE : Reims
RN : Rennes
RO : Rouen
SE : Saint-Etienne
SOC : System organ class
ST : Strasbourg
TO:Toulouse
TS : Tours

INDEX Tableaux et figures

Tableau 1 : Liste des SOC de la terminologie MedDRA	3
Tableau 2 : Liste des statines : spécialités et équivalents DCI.....	6
Tableau 3 : Score d'imputabilité	7
Tableau 4 : Caractéristiques générales de l'échantillon masculin.....	9
Tableau 5 : Caractéristiques générales de l'échantillon féminin.....	10
Tableau 6 : Répartition des différentes statines.....	10
Tableau 7 : Les différents EI en fonction du genre.....	12
Tableau 8 : Délai d'apparition des effets indésirables.....	14
Tableau 9 : Nombre de cas notifiés le premier mois.....	14
Tableau 10 : Nombre de cas notifiés la première année.....	15
Tableau 11 : Nombre de cas notifiés les trois premières années.....	16
Tableau 12 : Récapitulatif de l'étude.....	19
<u>Figure 1</u> : Répartition des notifications par CRPV.....	8
<u>Figure 2</u> : Pourcentage de l'effectif en fonction du nombre de médicament associé.....	11
<u>Figure 3</u> : Répartition des différents EI par genre.....	13
<u>Figure 4</u> : Pourcentage de cas notifiés le premier mois.....	14
<u>Figure 5</u> : Pourcentage de cas notifiés la première année.....	15
<u>Figure 6</u> : Pourcentage de cas notifiés les trois premières années.....	16
<u>Figure 7</u> : Pourcentage de cas notifiés selon le nombre d'EI.....	17

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	1
II. MATERIELS ET METHODES.....	2
1) Hypothèse de recherche et objectifs.....	2
2) Schéma d'étude.....	2
3) Population étudiée.....	2
4) Recueil de données.....	2
4.1) La Base Nationale.....	2
4.2) Données recueillies.....	4
4.2.1) Description de la population.....	4
4.2.2) Caractéristiques de l'EI.....	4
4.2.3) Pharmacologie.....	5
5) Imputabilité du médicament.....	6
6) Analyse des données.....	7
III. RÉSULTATS.....	8
1) Description de la population.....	8
1.1) Nombre de cas.....	8
1.2) Notification par CRPV.....	8
1.3) Caractéristiques des patients de l'échantillon.....	8
1.3.1) Genre.....	8
1.3.2) Age.....	9
1.3.3) Caractéristiques morphologiques.....	9
1.3.3.1) Taille.....	9
1.3.3.2) Poids.....	9
1.3.3.3) IMC.....	9
1.4) Pharmacologie.....	10

1.4.1) Spécialité de statine.....	10
1.4.2) Dosage de la statine.....	10
1.4.3) Nombre de médicament associé.....	10
2) Les effets indésirables.....	11
2.1) Description des EI recensés (Tableau 7 et Figure 3).....	11
2.2) Délai d'apparition de l'EI.....	14
2.3) Nombre d'EI par patient.....	16
2.5) Gravité des EI.....	17
2.6) Evolution des EI.....	18
2.7) Imputabilité.....	18
3) Influence du genre sur les EI.....	18
IV. DISCUSSION.....	20
1) Rappel des principaux résultats.....	20
2) Apport de l'étude.....	20
2.1) Série de cas à partir de notifications spontanées.....	20
2.2) Etude sur l'influence du genre.....	20
2.3) Délai d'apparition de l'EI.....	21
3) Cohérence externe.....	21
3.1) Caractéristiques de la base versus littérature.....	21
3.1.1) Caractéristiques générales de l'échantillon.....	21
3.1.2) Pharmacologie.....	22
3.1.3) Caractéristiques des EI.....	23
3.1.3.1) Les plus déclarés.....	23
3.1.3.2) Les EI genre-dépendant.....	23
3.1.3.3) Les EI décrits dans la littérature.....	25
3.2) Statines les plus incriminées.....	26

4) Limites et biais de l'étude.....	26
4.1) Faible niveau de preuve.....	26
4.2) Eléments déclaratifs.....	26
4.3) Sous-notification.....	27
5) Commentaires.....	27
V. CONCLUSION.....	30
BIBLIOGRAPHIE.....	31

I. INTRODUCTION

Depuis leur première utilisation dans le traitement des dyslipidémies à la fin des années 80, les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase) ou statines sont les molécules de référence. Avec ces molécules, l'objectif de la prévention des événements cardiovasculaires majeurs est lié à la réduction du LDL-cholestérol.

Toutes statines confondues, le traitement permet :

- de réduire de 10 % le risque de mortalité toutes causes, sans que l'on puisse montrer de différence entre les molécules ;
- de réduire le risque d'événement cardio-vasculaire de 15 à 23 % selon le type d'événement (maladie coronaire, accident vasculaire cérébral ischémique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) (1-21)

Au décours des essais cliniques des années 1990(1-21), la bonne tolérance des statines était communément admise. Le problème de la sécurité d'emploi des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été mis en avant à l'occasion du retrait mondial de la cérivastatine suite à des cas mortels de rhabdomyolyses (retrait en juillet 2001 en France). (22)

Les problèmes majeurs de tolérance des statines sont les atteintes musculaires. Celles-ci peuvent être de gravité variable. Les formes sévères (myopathies et rhabdomyolyses) sont cependant exceptionnelles. Les autres effets indésirables (EI) sont peu fréquents et le plus souvent sans gravité clinique. (23)

Il apparaît que les femmes présentent plus d'EI tout médicament confondu que les hommes comme observé par Moride et al. (0,72 versus 0,64 respectivement,).(24)

Or, la sous-représentation des femmes dans les grandes études ne permet pas de faire une analyse spécifique selon le genre concernant les EI des statines.

Le médecin généraliste (MG) est le premier acteur des soins premiers et est ainsi souvent le premier professionnel de santé à prendre en charge les patients à risque cardio-vasculaire. Ainsi, il a un rôle majeur dans la gestion des facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables dont la dyslipidémie.

Le médecin généraliste a donc d'abord un rôle de conseiller avec les mesures hygiéno-diététiques (MHD) qui sont un préalable à tout traitement par statine : aide au sevrage tabagique, limitation de la consommation d'alcool, contrôle du poids et exercice physique. L'accompagnement de ces MHD reste indispensable pendant toute la durée du traitement. Ensuite, il a un rôle de prescripteur quand un traitement par statine est décidé. (25)

Cependant, la HAS constate un certain mésusage des statines en France (en 2010, la Haute Autorité de Santé a procédé à l'analyse critique, avec l'appui d'experts méthodologistes, de très nombreuses études parmi lesquelles elle en a retenu 91 ayant inclus 170 000 patients). Il existe un recours abusif aux statines en prévention primaire - en regard notamment des EI possibles de ces molécules -chez des personnes qui ne sont pas à haut risque. De même, il existe un défaut de prescription de statines chez des patients à haut risque et qui par conséquent le justifieraient.

Dans le même temps, les femmes sont plus susceptibles d'arrêter ou de changer de statine que les hommes en cause notamment la survenue ou l'aggravation de symptômes musculaires. (26)

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'impact du genre sur la survenue des effets indésirables des patients sous statines en soins primaires.

II. MATERIELS ET METHODES

1) Hypothèse de recherche et objectifs

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'impact du genre sur la survenue des EI des patients sous statines en soins primaires. L'objectif secondaire est de préciser les facteurs de risque influençant la survenue de ces EI.

2) Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive rétrospective à partir de cas déclarés par les MG auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et enregistrés au sein de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

3) Population étudiée

L'étude s'intéressait à tous les types d'EI associés à la prise de statines (atorvastatine, cérvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine et rosuvastatine) par les patients suivis en médecine générale quelque soit l'imputabilité.

4) Recueil de données

4.1) La Base Nationale

Les données sont issues de la BNPV. Cette dernière repose sur le signalement par les professionnels de santé des EI susceptibles d'être dus à un médicament. Le système français de pharmacovigilance s'articule autour d'un réseau de 31 CRPV dépendant de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) et qui sont répartis sur tout le territoire français au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU). Ces déclarations (enregistrées sous forme d'observations) permettent d'identifier le risque médicamenteux, si nécessaire de réaliser des études complémentaires et/ou de mettre en place des mesures correctives.

En France, la pharmacovigilance est régie par les articles R.5121-150 à R.5121-180 du Code de Santé Publique : tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit faire une déclaration immédiate au CRPV. (27)

Un nouveau règlement européen publié en octobre 2010 entraîne de nouvelles dispositions permettant un élargissement du champ de la pharmacovigilance aux autres professionnels de santé, patients et associations de patient agréées. (28)

Enfin, les EI enregistrés dans la BNPV sont codés à partir du Medical dictionary for Regulatory Activities (dictionnaire MedDRA) (29,30). Ce dernier permet de classer les EI. La classification MedDRA est hiérarchisée selon 5 niveaux :

- classification par discipline médicale (System Organ Class, SOC) pour le premier niveau ;
- classification par groupes de termes de haut niveau (High Level Group Term, HLGTT) pour le second niveau ;
- classification par terme de haut niveau (High Level Term, HLT) pour le troisième niveau ;
- classification par terme préférentiel (Preferred Term, PT) pour le quatrième niveau ;
- classification par terme de plus bas niveau (Lowest Level Term, LLT) pour le dernier niveau.

Dans cette étude, nous avons utilisé les groupes SOC pour présenter les EI (Tableau 1).

Tableau 1 : Liste des SOC de la terminologie MedDRA - Ordre reconnu par la communauté internationale

SOC Infections et infestations

SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclues kystes et polypes)

SOC Affections hématologiques et du système lymphatique

SOC Affections du système immunitaire

SOC Affections endocriniennes

SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition

SOC Affections psychiatriques

SOC Affections du système nerveux

SOC Affections oculaires

SOC Affections de l'oreille et du labyrinthe

SOC Affections cardiaques

SOC Affections vasculaires

SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

SOC Affections gastro-intestinales

SOC Affections hépatobiliaires

SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané

SOC Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

SOC Affections du rein et des voies urinaires

SOC Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

SOC Affections des organes de reproduction et du sein

SOC Affections congénitales, familiales et génétiques

SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration

SOC Investigations

SOC Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

SOC Actes médicaux et chirurgicaux

SOC Caractéristiques socio-environnementales

4.2) Données recueillies

Les données nécessaires à l'étude ont été traitées de la façon suivante :

4.2.1) Description de la population

→ **Caractéristiques des patients de la population :**

- genre (masculin ou féminin) : objectif principal de l'étude
- âge en années
- poids en kg
- taille en cm
- IMC en kg/m² ;

→ **Nombre de cas recueillis ;**

→ **Notification par CRPV ;**

4.2.2) Caractéristiques de l'EI

→ **Les différents EI**

Ceux-ci seront classés en terme SOC comme décrit précédemment. (Tableau 1)

→ **Délai d'apparition de l'EI**

Le délai d'apparition sera calculé en jours avec un mois équivalent à 30 jours et une année à 365 jours.

→ **Le nombre d'EI par patient**

Un même patient pourra présenter un ou plusieurs EI.

→ **Gravité de l'EI**

Un EI est considéré comme grave s'il entraîne :

- Le décès,
- Ou met en jeu le pronostic vital
- Ou entraîne une invalidité ou une incapacité significative
- Ou prolonge une hospitalisation.

Seront donc précisés les décès, les hospitalisations secondaires à la déclaration ainsi que les incapacités.

→ Evolution de l'EI

L'évolution de l'EI sera classée ainsi :

- guérison sans séquelle ;
- guérison en cours ;
- sujet non encore rétabli ;
- décès (incluant les termes de la BNPV : décès sans rapport avec l'effet, décès en rapport avec l'effet, effet pouvant entraîner le décès, fatal et décès).

4.2.3) Pharmacologie

→ Spécialité en Dénomination Commune Internationale (DCI) (Tableau 2)

Toutes les statines commercialisées en France seront considérées. Elles seront nommées par leur Dénomination Commune Internationale (DCI) : Atorvastatine, Cérivastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Simvastatine, Rosuvastatine.

La cérivastatine (incluant la cérivastatine seule et l'association cérivastatine-gemfibrozil) sera prise en compte du début de notre recueil jusqu'en 2001, date de son retrait par l'AMM pour cause d'EI grave en l'occurrence des rhabdomyolyses pour certaines fatales. (22,31)

→ Dosage de la statine (Tableau 2)

Celle-ci sera codée en milligrammes. Pour simplifier l'étude statistique les doses des différentes statines seront divisées en deux groupes : dose basse et dose haute (Tableau 2).

Arbitrairement, de 5 mg à 20 mg nous avons considéré ces doses comme basses et de 40 mg à 80 mg comme hautes. Exception faite de la rosuvastatine où la dose de 20 mg sera considérée comme haute.

→ Nombre de médicament associé

Le nombre de médicament sera indiqué de la façon suivante : 0 médicament associé, 1-3 médicaments associés et ≥ 4 médicaments associés. En prévention secondaire, trois classes thérapeutiques sont largement prescrites : les statines, les B-bloquants et les IEC (32,33) d'où notre choix arbitraire de ces trois groupes.

Tableau 2 : Liste des statines : spécialités et équivalents DCI avec la répartition des doses

Spécialités	DCI	Dosage	Haut Dosage	Bas Dosage
TAHOR ®	Atorvastatine	10 mg		X
CADUET ®	Atorvastatine	20 mg		X
	Atorvastatine	40 mg	X	
	Atorvastatine	80 mg	X	
ZOCOR ®	Simvastatine	5 mg		X
LODALES ® (20-40mg)		20 mg		X
		40 mg	X	
CHOLSTAT ®	Cerivastatine	0,1 mg		X
STALTOR ®		0,3 mg	X	
		0,4 mg	X	
CRESTOR ®	Rosuvastatine	5 mg		X
		10 mg		X
		20 mg	X	
ELISOR ®	Pravastatine	10 mg		X
VASTEN ®		20 mg		X
		40 mg	X	
LESCOL ®	Fluvastatine	20 mg		X
FRACTAL ®		40 mg	X	
		LP 80 mg	X	

5) Imputabilité du médicament

L'imputabilité correspond à l'analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI. Dans les années 1970-1980 s'est posée la question de développer des méthodes pour évaluer cette relation causale.

La méthode développée et utilisée en France a tout d'abord été publiée dans la revue Thérapie en 1978 par Dangoumau et al.(34) et actualisée en 1985 par Bégau et al. (35) puis en 2001 par le cercle de réflexion de l'imputabilité.(36)

Cette méthode française repose sur l'évaluation de huit critères, sept critères permettent d'obtenir respectivement un score chronologique (C) en 3 niveaux et un score sémiologique (S) en 4 niveaux qui nous conduisent à l'imputabilité intrinsèque et un score bibliographique (B) pour l'imputabilité extrinsèque (Tableau 3). Il se distribue en cinq niveaux : d'imputabilité exclue à très vraisemblable.

L'imputabilité intrinsèque ne répond donc qu'aux données de l'EI lui-même.

Tableau 3 : Score d'imputabilité

		SEMILOGIE		
		S1	S2	S3
CHRONOLOGIE	C0	I0	I0	I1
	C1	I1	I1	I3
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

I0= Imputabilité exclue	I1= Imputabilité douteuse	I2= Imputabilité plausible
I3= Imputabilité vraisemblable	I4= Imputabilité très vraisemblable	

6) Analyse des données

Les données initiales sont issues de la BNPV. Elles ont été recodées dans leur intégralité afin de permettre la réalisation de tests statistiques.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et en écart-type. Le test de Student a été utilisé pour comparer la distribution entre nos deux groupes homme versus femme.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages. Le test de Khi-deux a été réalisé pour ces données et si les conditions de validités manquaient dans ce cas un test exact de Fisher était utilisé.

Les résultats étaient considérés comme significatifs pour une valeur de $p < 0,05$.

III. RESULTATS

1) Description de la population

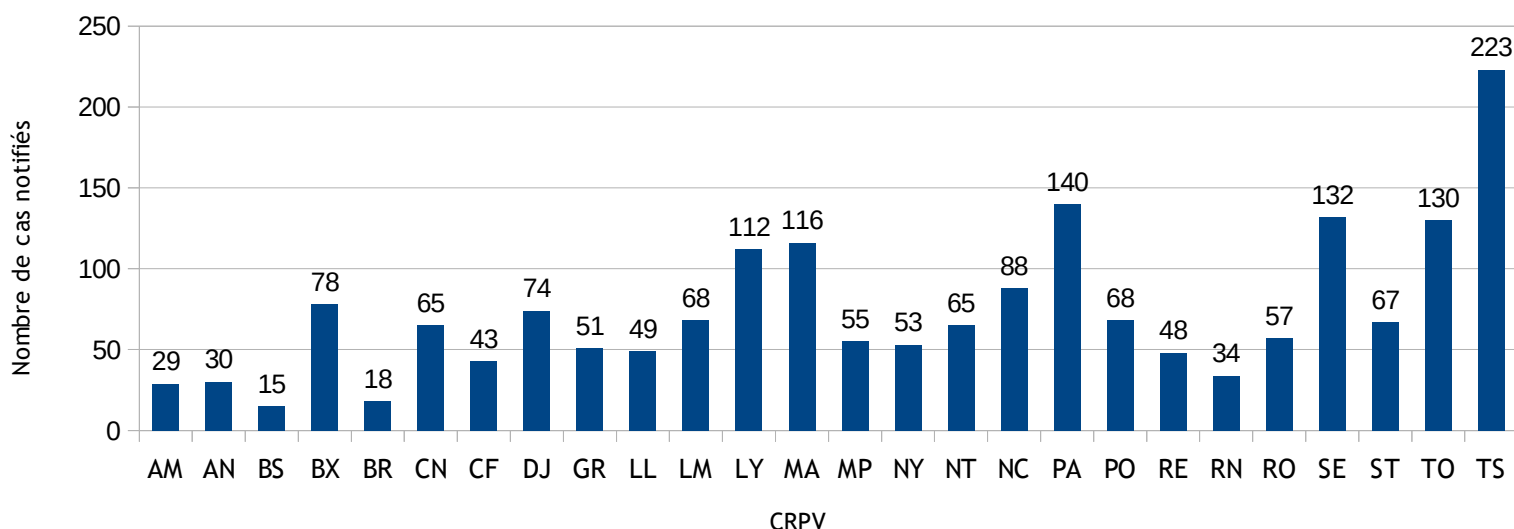
1.1) Nombre de cas

Du 19 Mai 1994 au 11 Août 2017, 1908 cas ont été extraits à partir de la BNPV dans les 31 centres régionaux de pharmacovigilance. 7 cas de sexe inconnu ont été exclus soit un total de 1901 cas d'EI sous statines.

1.2) Notification par CRPV

Parmi les 31 centres régionaux de pharmacovigilance, c'est à Tours, Paris, et Saint-Etienne que le plus grand nombre d'EI a été notifié. Ces trois CRPV représentent 25,9 % des notifications totales (Figure 1).

Figure 1 : Répartition des notifications par CRPV



1.3) Caractéristiques des patients de l'échantillon

1.3.1) Genre

767 observations concernaient des femmes (40,3 %) et 1134 observations concernaient les hommes (59,7%) soit un sex-ratio de 1,48. Il existait une différence significative ($p < 0,05$).

1.3.2) Age

L'âge moyen dans la population générale était de 61,4 ans (médiane à 70 ans). Il était renseigné dans 98 % des cas (1116/1134) chez les hommes comme chez les femmes (754/767).

L'âge moyen chez les hommes était de 59,6 ans avec une médiane à 60 ans contre 64,0 années d'âge moyen chez les femmes avec une médiane à 65 ans ($p < 0,001$).

1.3.3) Caractéristiques morphologiques

1.3.3.1) Taille

La taille moyenne était de 167,4 cm (médiane à 165 cm) dans notre échantillon.

Les hommes étaient plus grands que les femmes et ce de manière statistiquement significative (172,8 cm versus 159,9 cm, $p < 0,001$).

A noter que la taille n'était renseignée que dans 37,2 % (709/1901) de la population (36,8 % chez les hommes versus 38,0 % chez les femmes).

1.3.3.2) Poids

Le poids moyen dans notre échantillon était de 76 kg (médiane à 75 kg).

Les hommes étaient plus lourds que les femmes (81,4 kg versus 68,3 kg, $p < 0,001$).

Seuls 44,9 % (854/1901) des données étaient renseignées (44,0 % chez les hommes et 46,3 % chez les femmes).

1.3.3.3) IMC

L'IMC moyen de la population de l'échantillon était de 27,0 kg/m² (médiane à 24 kg/m²).

Il n'y avait pas de différence significative entre les genres (26,5 kg/m² chez les femmes versus 27,3 kg/m² chez les hommes, $p = 0,056$).

Il était renseigné dans 36,8 % (700/1901) des cas (37,5 % des femmes versus 36,3 % des hommes).

Tableau 4 : Caractéristiques générales de l'échantillon masculin (N=1134)

	N valide	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Percentile 25	Percentile 75	Minimum	Maximum
Age	1116 (98,4%)	59,57	11,49	60	51,75	67,25	20	89
Taille	417 (36,8%)	172,76	6,84	172	169	178	147	194
Poids	499 (44,0%)	81,45	14,09	80	72	88	47	179
BMI	412 (36,3%)	27,25	4,09	27	25	29	13	45

Tableau 5 : Caractéristiques générales de l'échantillon féminin (N=767)

	N valide	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Percentile 25	Percentile 75	Minimum	Maximum
Age	754 (98,3%)	64,03	11,92	65	57	73	16	95
Taille	292 (38,0%)	159,86	6,78	160	155	164	141	184
Poids	355 (46,3%)	68,28	17	65	58	76,5	40	170
BMI	288 (37,5%)	26,54	5,27	25	23	30	16	47

1.4) Pharmacologie

1.4.1) Spécialité de statine

La statine la plus représentée était l'atorvastatine (27,8 % du total) dont 28,5 % chez les hommes (323/1134) et 26,9 % chez les femmes (206/767).

Puis par ordre décroissant, on retrouvait la pravastatine (23,1 % du total) avec 260/1134 patients (22,9%) et 179/767 patientes (23,3%), la simvastatine (22,9 % du total), la rosuvastatine (245/1909 soit 12,9 %), la cérivastatine (retirée du marché en 2001) et pour finir la fluvastatine (Tableau 6).

Il n'existait pas de différence significative entre les hommes et les femmes concernant la prescription de la statine ($p=0,541$).

Tableau 6 : Répartition des différentes statines

	Hommes (1134)	Femmes (767)	Total	p
Atorvastatine	323 (28,5%)	206 (26,9%)	529 (27,8%)	0,541
Cerivastatine	87 (7,7%)	51 (6,6%)	138 (7,3%)	
Fluvastatine	59 (5,2%)	55 (7,2%)	114 (6,0%)	
Pravastatine	260 (22,9%)	179 (23,3%)	439 (23,1%)	
Rosuvastatine	146 (12,9%)	99 (12,9%)	245 (12,9%)	
Simvastatine	259 (22,8%)	177 (23,1%)	436 (22,9%)	

1.4.2) Dosage de la statine

Dans notre échantillon, 52,3 % (995/1901) bénéficiaient d'un bas dosage (51 % chez les hommes versus 54,4 % chez les femmes, $p=0,021$).

15,3 % de la population (292/1901) bénéficiaient d'un haut dosage. (16,9 % pour les hommes versus 13,0 % pour les femmes, $p=0,021$).

A noter que 32,2 % (614/1901) des dosages n'étaient pas renseignés (32,1 % chez les hommes versus 32,6% chez les femmes).

1.4.3) Nombre de médicament associé

La population de l'échantillon prenait en moyenne 1,55 médicament associé ($\pm 2,12$, médiane à 1,5).

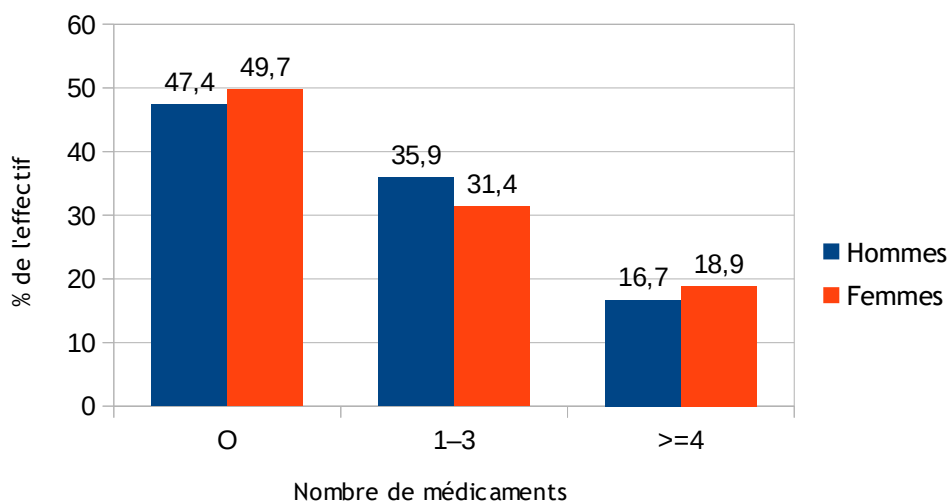
Il n'y avait pas de différence significative entre les genres (1,52 pour les hommes versus 1,59 chez les femmes, $p=0,533$).

47,4 % (538/1134) des hommes versus 49,7 % (381/767) des femmes n'avaient pas de traitement associé.

35,9 % (407/1134) des hommes versus 31,4% (241/767) des femmes avaient entre un et trois médicaments associés.

16,7 % (189/1134) des hommes versus 18,9% (145/767) des femmes avaient plus de quatre médicaments associés. (Figure 2)

Figure 2 : Pourcentage de l'effectif en fonction du nombre de médicaments associés



2) Les effets indésirables

2.1) Description des EI recensés (Tableau 7 et Figure 3)

Les trois familles d'EI les plus déclarés et classés en terme SOC dans la population de l'échantillon étaient :

- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (684/1901 notifications soit 35,9%)
- Investigations (372/1901 notifications soit 19,6%)
- Affections de la peau et du tissu sous cutanée (237/1901 notifications soit 12,5%).

Les trois familles d'EI les plus déclarés et classés en terme SOC étaient chez les femmes :

- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (267/767 soit 34,8 %)
- Investigations (146/767 soit 19,0%)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (91/767 soit 16,2%)

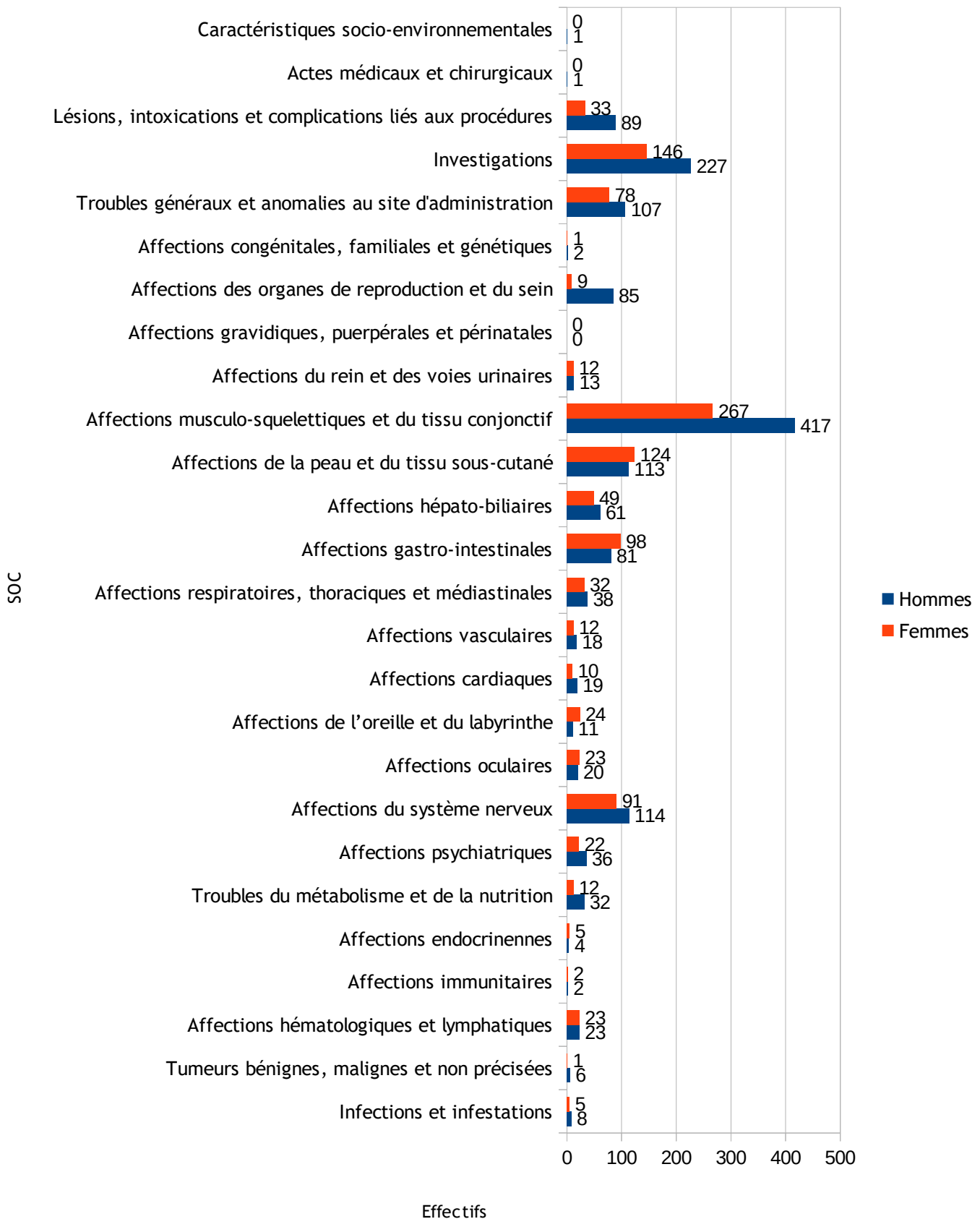
Les trois familles d'EI les plus déclarés et classés en terme SOC chez les hommes étaient :

- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (417/1134 soit 36,8%)
- Investigations (227/1134 soit 20,0%)
- Affections du système nerveux (114/1134 soit 10,1%)

Tableau 7 : Les différents EI en fonction du genre

	Hommes (1134)	Femmes (767)	p
Infections et infestations	8 (0,7%)	5 (0,7%)	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	6 (0,5%)	1 (0,1%)	0,253
Affections hématologiques et lymphatiques	23 (2,0%)	23 (3,0%)	0,223
Affections immunitaires	2 (0,2%)	2 (0,3%)	1
Affections endocriniennes	4 (0,4%)	5 (0,7%)	0,498
Troubles du métabolisme et de la nutrition	32 (2,8%)	12 (1,6%)	0,087
Affections psychiatriques	36 (3,2%)	22 (2,9%)	0,786
Affections du système nerveux	114 (10,1%)	91 (11,9%)	0,228
Affections oculaires	20 (1,8%)	23 (3,0%)	0,84
Affections de l'oreille et du labyrinthe	11 (1,0%)	24 (3,1%)	0,001
Affections cardiaques	19 (1,7%)	10 (1,3%)	0,572
Affections vasculaires	18 (1,6%)	12 (1,6%)	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	38 (3,4%)	32 (4,2%)	0,385
Affections gastro-intestinales	81 (7,1%)	98 (12,8%)	0,001
Affections hépato-biliaires	61 (5,4%)	49 (6,4%)	0,369
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	113 (10,0%)	124 (16,2%)	<0,001
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	417 (36,8%)	267 (34,8%)	0,408
Affections du rein et des voies urinaires	13 (1,1%)	12 (1,6%)	0,539
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0	0	
Affections des organes de reproduction et du sein	85 (7,5%)	9 (1,2%)	<0,001
Affections congénitales, familiales et génétiques	2 (0,2%)	1 (0,1%)	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	107 (9,4%)	78 (10,2%)	0,636
Investigations	227 (20,0%)	146 (19,0%)	0,638
Lésions, intoxications et complications liés aux procédures	89 (7,8%)	33 (4,3%)	0,002
Actes médicaux et chirurgicaux	1 (0,1%)	0	1
Caractéristiques socio-environnementales	1 (0,1%)	0	1

Figure 3 : Répartition des différents EI par genre



2.2) Délai d'apparition de l'EI

Le délai d'apparition moyen de l'EI était de 517,5 jours (1-6480 jours) dans la population générale (+/-895,5 jours, médiane à 135 jours). Il était connu dans 75,7 % des cas (1439/1901). (Tableau 8)

L'EI apparaissait plus rapidement chez les femmes que chez les hommes (389,4 jours versus 571 jours en moyenne, $p < 0,001$).

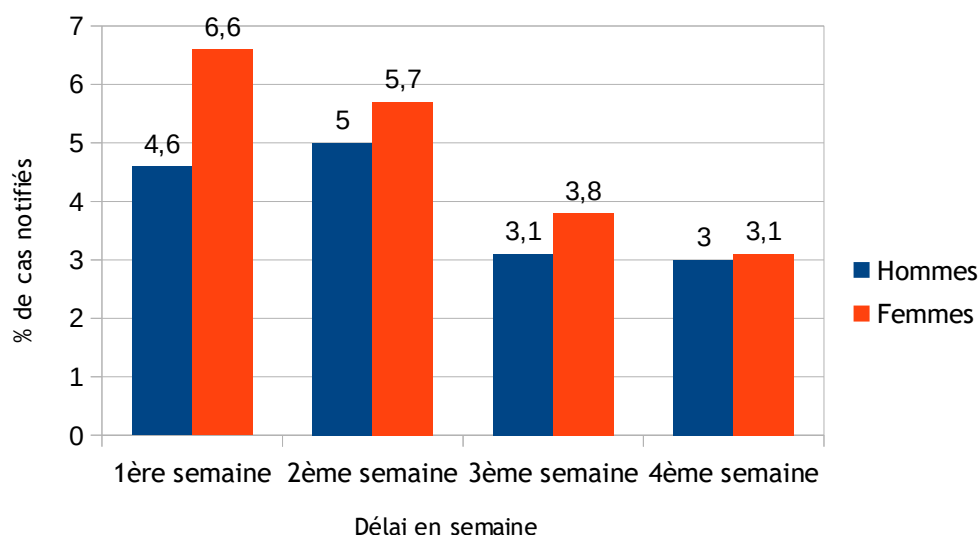
	Hommes (1134)	Femmes (767)	Total (1901)	p
N valide	853	586	1439	
% N valide	75,2	76,4	75,7	
Moyenne	571	389,4	517,5	
Ecart-type	988,7	726,1	895,5	
Médiane	180	93	135	0,001
Percentile 25	42	28	30,25	
Percentile 75	660	360	532,5	
Minimum	1	1	1	
Maximum	6480	5400	6480	

Les EI survenant la première semaine représentaient 5,4 % (103/1901) des cas dans la population générale. (Tableau 9 et Figure 4)

Ils représentaient 6,6 % des femmes versus 4,6 % des hommes ($p = 0,08$). L'EI survenait plus souvent le premier mois chez les femmes par rapport aux hommes.

	Hommes	Femmes	Total (1901)	p
1ère semaine	4,6	6,6	103	0,08
2ème semaine	5	5,7	101	0,534
3ème semaine	3,1	3,8	64	0,439
4ème semaine	3	3,1	58	0,892

Figure 4 : Pourcentage de cas notifiés le premier mois



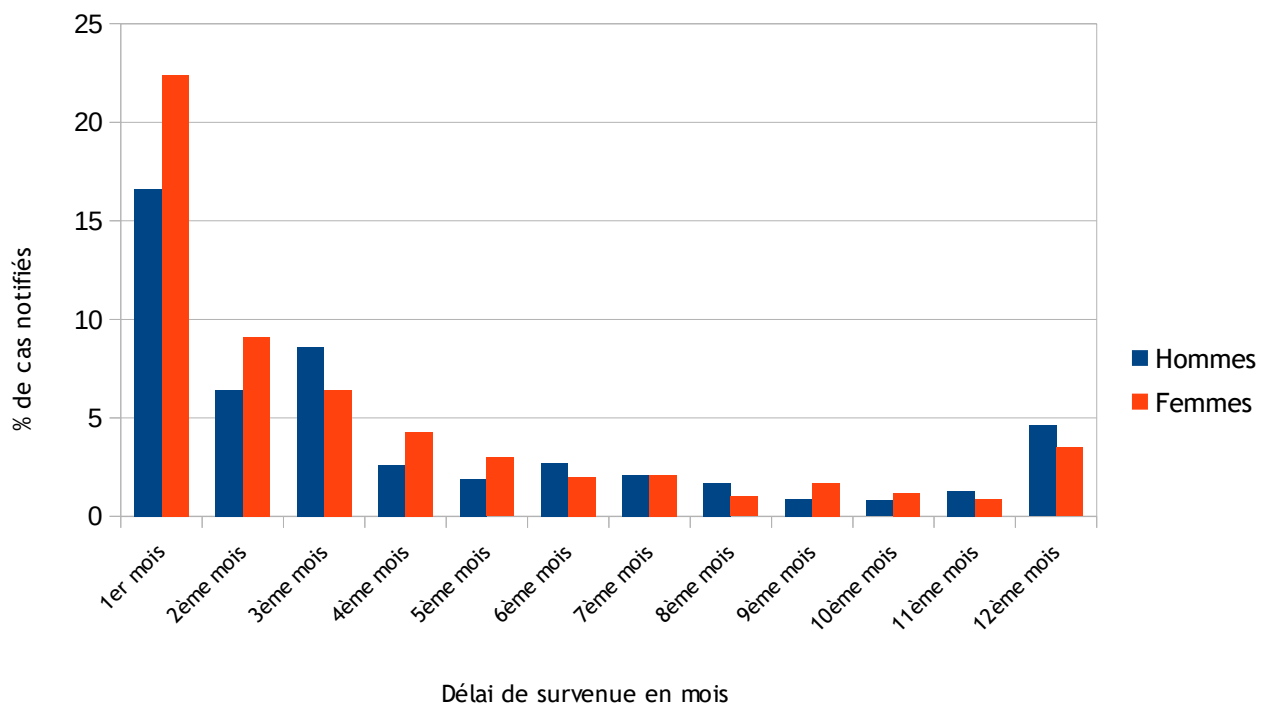
Dans la population générale, 18,9 % (360/1901) des EI survenaient le premier mois avec une décroissance progressive (exception pour le 12^e mois) tout au long de la première année (Tableau 10 et Figure 5).

Les EI survenaient le premier mois pour 22,4 % des femmes (172/767) contre 16,6 % (188/1134) des hommes (p=0,01).

Tableau 10 : Nombre de cas notifiés la première année

	Hommes (1134)	Femmes (767)	Total (1901)	p
1 ^{er} mois	188 (16,6%)	172 (22,4%)	360 (18,9%)	0,01
2 ^e me mois	73 (6,4%)	70 (9,1%)	143 (7,5%)	0,052
3 ^e me mois	98 (8,6%)	49 (6,4%)	147 (7,7%)	0,097
4 ^e me mois	29 (2,6%)	33 (4,3%)	62 (3,3%)	0,049
5 ^e me mois	21 (1,9%)	23 (3,0%)	44 (2,3%)	0,121
6 ^e me mois	31 (2,7%)	15 (2,0%)	46 (2,4%)	0,361
7 ^e me mois	24 (2,1%)	16 (2,1%)	40 (2,1%)	0,325
8 ^e me mois	19 (1,7%)	8 (1,0%)	27 (1,4%)	0,325
9 ^e me mois	10 (0,9%)	13 (1,7%)	23 (1,2%)	0,136
10 ^e me mois	9 (0,8%)	9 (1,2%)	18 (0,9%)	0,472
11 ^e me mois	15 (1,3%)	7 (0,9%)	22 (1,2%)	0,515
12 ^e me mois	52 (4,6%)	27 (3,5%)	79 (4,2%)	0,294

Figure 5 : Pourcentage de cas notifiés la première année



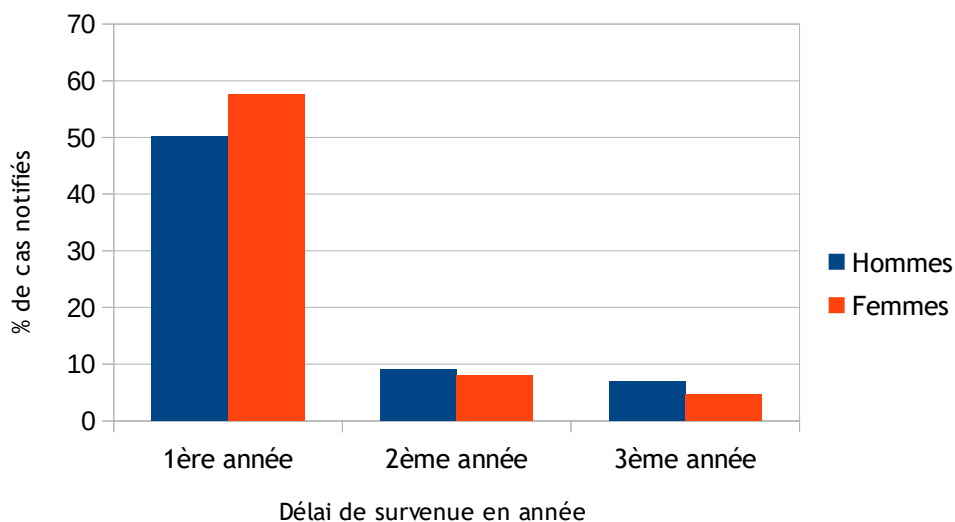
Les EI survenaient dans 53,2 % (1011/1901) des cas la première année dans la population générale (50,1 % chez les hommes versus 57,6 % chez les femmes, $p=0,082$) (Tableau 11 et Figure 6).

Les EI pouvaient survenir plus tardivement chez les hommes mais sans différence significative (9,1 % versus 8,0 % la deuxième année de prise médicamenteuse, $p=0,46$ et 6,9 % versus 4,7 % la troisième année de prise, $p=0,076$).

Tableau 11 : Nombre de cas notifiés les trois premières années

	Hommes (1134)	Femmes (767)	Total (1901)	p
1ère année	569 (50,1 %)	442 (57,6 %)	1011 (53,2%)	0,082
2ème année	103 (9,1%)	61 (8,0%)	164 (8,6%)	0,456
3ème année	78 (6,9%)	36 (4,7%)	114 (6,0%)	0,076

Figure 6 : Pourcentage de cas notifiés les trois premières années



2.3) Nombre d'EI par patient

Dans notre échantillon total, les patients présentaient en moyenne 1,37 EI (1-6 EI) avec une médiane à 1 (1,35 en moyenne chez les hommes versus 1,41 chez les femmes, $p=0,063$).

Un seul EI était notifié pour 71,9 % (1366/1901) de la population générale (73,5 % chez les hommes versus 69,4 % chez les femmes).

Deux EI ont été déclarés pour 20,9 % (398/1901) des patients (22,3 % des femmes versus 20,0 % des hommes).

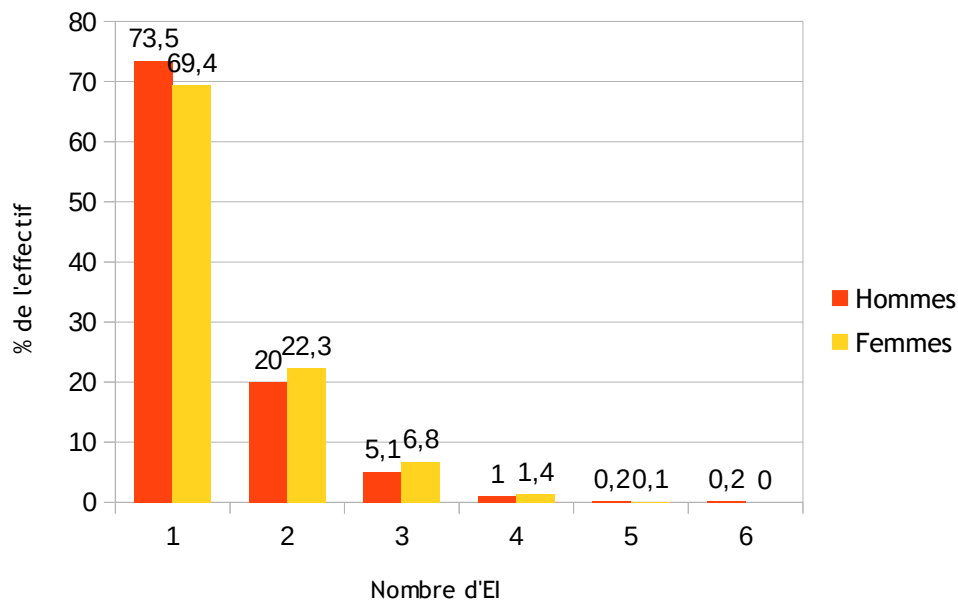
Trois EI différents étaient apparus pour 5,8 % (110/1901) de l'échantillon total (6,8 % chez les femmes versus 5,1 % chez les hommes).

Quatre EI ont été notifiés dans 1,2 % (22/1901) de la population générale (1,4 % chez les femmes versus 1,0 % chez les hommes).

Cinq EI étaient déclarés pour 0,2 % (3/1901) de la population (0,1 % chez les femmes versus 0,2 % chez les hommes).

Enfin, six EI ont été déclarés par 0,1 % de la population (2/1901) et ce sont exclusivement des hommes.

Figure 7 : Pourcentage de cas notifiés selon le nombre d'EI



2.5) Gravité des EI

Les EI étaient graves pour 17,5 % (333/1901) de la population générale, ils entraînaient une incapacité dans 7,3 % (68/1901) des cas, un décès pour 2 % de l'échantillon (18/1901) et une hospitalisation pour 15 % (146/1901) des patients.

Les hommes avaient plus d'effets indésirables graves que les femmes (19,8% versus 14,1%, $p=0,001$) et présentaient plus d'incapacités (4,6 % versus 2,1 % pour les femmes, $p=0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative pour les décès et les hospitalisations entre les deux sexes. 1,9% (10/1134) des hommes versus 2,1% (8/767) des femmes soit $p=1$ étaient décédés.

7,8% (89/1134) des hommes versus 7,4% (57/767) des femmes ont été hospitalisés soit $p=0,467$.

2.6) Evolution des EI

Dans l'échantillon total, 66,5 % (1149/1901) étaient guéris sans séquelle (63,2 % chez les hommes versus 71,3 % chez les femmes).

La population générale était guérie avec séquelle dans 2,4 % (42/1901) des cas (2,9 % chez les hommes versus 1,7 % chez les femmes).

On notait que 24,3 % (420/1901) de la population n'était pas encore rétablie (27,3 % chez les hommes versus 19,9 % chez les femmes).

Une guérison était en cours pour 5,7 % (98/1901) de l'échantillon (5,4 % des hommes versus 6,0 % des femmes).

Enfin, 1,0 % de la population générale était décédé (1,1 % des hommes versus 0,9 % des femmes).

Il n'y avait pas de différence significative entre les genres ($p=0,361$).

2.7) Imputabilité

L'imputabilité était « exclue » pour 0,2 % (4/1901) de l'échantillon (0,3 % des hommes versus 0,1 % des femmes). Elle était « douteuse » pour 74,2 % (1401/1901) du total (75,3 % des hommes versus 72,3 % des femmes). Le score d'imputabilité était « plausible » pour 17,2 % (324/1901) de la population (17,1 % des hommes versus 17,3 % des femmes).

Il était « vraisemblable » pour 8,2% (155/1901) de l'ensemble des patients (7,1 % des hommes versus 9,8 % des femmes). Pour finir, l'imputabilité était « très vraisemblable » pour 0,2 % (4/1901) des cas (0,3 % des hommes versus 0,1 % des femmes).

Il n'y avait pas de différence significative entre les sexes avec un $p=0,240$.

3) Influence du genre sur les EI

Cinq familles d'EI, et classés en sous-groupes SOC, étaient dans cet échantillon genre-dépendant.

Trois affections étaient en faveur des femmes avec une différence significative et par ordre décroissant :

- affections de la peau et du tissu sous-cutané (16,2% [124/767] vs 10,0 % [113/1134], $p<0,001$)
- affections gastro-intestinales (12,8% [98/767] vs 7,1% [81/1134], $p=0,001$)
- affections de l'oreille et du labyrinthe (3,1% [24/767] vs 1,0% [11/1134], $p=0,001$)

Deux affections étaient en faveur des hommes et par ordre décroissant :

- lésions, intoxications et complications liés aux procédures (7,8% [89/1134] vs 4,3% [33/767], $p=0,002$)
- affections des organes de reproduction et du sein (7,5% [85/1134] vs 1,2% [9/767], $p<0,001$)

Tableau 12 : Récapitulatif de l'étude

	Hommes (1134)	Femmes (767)	p
Age moyen (années)	59,6	64,0	<0,001
Taille moyenne (cm)	172,8	159,9	<0,001
Poids moyen (kg)	81,5	68,3	<0,001
IMC moyen (kg/m ²)	27,3	26,5	0,056
Statines			
Atorvastatine	323 (28,5%)	206 (26,9%)	
Cerivastatine	87 (7,7%)	51 (6,6%)	
Fluvastatine	59 (5,2%)	55 (7,2%)	
Pravastatine	260 (22,9%)	179 (23,3%)	0,541
Rosuvastatine	146 (12,9%)	99 (12,9%)	
Simvastatine	259 (22,8%)	177 (23,1%)	
Haut dosage	192 (16,9%)	100 (13,0%)	
Bas dosage	578 (51,0%)	417 (54,4%)	0,021
Nombre de médicaments associés			
0	538 (47,4%)	381 (49,7%)	
1-3	407 (35,9%)	241 (31,4%)	0,533
>ou=4	189 (16,7%)	145 (18,9%)	
Délai d'apparition moyen de l'EI (en jours)	571,0	389,4	<0,001
Les EI			
Infections et infestations	8 (0,7%)	5 (0,7%)	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	6 (0,5%)	1 (0,1%)	0,253
Affections hématologiques et lymphatiques	23 (2,0%)	23 (3,0%)	0,223
Affections immunitaires	2 (0,2%)	2 (0,3%)	1
Affections endocriniennes	4 (0,4%)	5 (0,7%)	0,498
Troubles du métabolisme et de la nutrition	32 (2,8%)	12 (1,6%)	0,087
Affections psychiatriques	36 (3,2%)	22 (2,9%)	0,786
Affections du système nerveux	114 (10,1%)	91 (11,9%)	0,228
Affections oculaires	20 (1,8%)	23 (3,0%)	0,84
Affections de l'oreille et du labyrinthe	11 (1,0%)	24 (3,1%)	0,001
Affections cardiaques	19 (1,7%)	10 (1,3%)	0,572
Affections vasculaires	18 (1,6%)	12 (1,6%)	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	38 (3,4%)	32 (4,2%)	0,385
Affections gastro-intestinales	81 (7,1%)	98 (12,8%)	0,001
Affections hépato-biliaires	61 (5,4%)	49 (6,4%)	0,369
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	113 (10,0%)	124 (16,2%)	<0,001
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	417 (36,8%)	267 (34,8%)	0,408
Affections du rein et des voies urinaires	13 (1,1%)	12 (1,6%)	0,539
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0	0	
Affections des organes de reproduction et du sein	85 (7,5%)	9 (1,2%)	<0,001
Affections congénitales, familiales et génétiques	2 (0,2%)	1 (0,1%)	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	107 (9,4%)	78 (10,2%)	0,636
Investigations	227 (20,0%)	146 (19,0%)	0,638
Lésions, intoxications et complications liés aux procédures	89 (7,8%)	33 (4,3%)	0,002
Actes médicaux et chirurgicaux	1 (0,1%)	0	1
Caractéristiques socio-environnementales	1 (0,1%)	0	1
Nombre moyen de SOC	1,35	1,41	0,063
Gravité des EI			
Grave	225 (19,8%)	108 (14,1%)	<0,001
Décès	10 (1,9%)	8 (2,1%)	1
Hospitalisations	89 (7,8%)	57 (7,4%)	0,467
Incapacités	52 (4,6%)	16 (2,1%)	<0,001
Evolution des EI			
Sujet non encore rétabli	281 (27,3%)	139 (19,9%)	
Guérison avec séquelle	30 (2,9%)	12 (1,7%)	
Guérison sans séquelle	651 (63,2%)	498 (71,3%)	0,361
Guérison en cours	56 (5,4%)	42 (6,0%)	
Décès	12 (1,1%)	7 (0,9%)	
Imputabilité			
10	3 (0,3%)	1 (0,1%)	
11	848 (75,3%)	553 (72,6%)	
12	192 (17,1%)	132 (17,3%)	0,240
13	80 (7,1%)	75 (9,8%)	
14	3 (0,3%)	1 (0,1%)	

IV. DISCUSSION

1) Rappel des principaux résultats

Le principal EI en terme SOC était l'affection musculo-squelettique et du tissu conjonctif qui représentait 35,9 % de tous les EI.

Les femmes présentaient plus d'affections de la peau et du tissu sous-cutané (16,2 % vs 10,0 %, $p < 0,001$), gastro-intestinales (12,8 % vs 7,1 %, $p = 0,001$) et d'affections de l'oreille et du labyrinthe (3,1 % vs 1,0 %, $p = 0,001$) que les hommes.

Les hommes présentaient plus d'affections des organes de reproduction et du sein (7,5 % vs 1,2 %, $p < 0,001$) et de lésions, intoxications et complications liés aux procédures (7,8% vs 4,3 %, $p = 0,002$).

Les EI associés aux statines survenaient en moyenne plus précocement chez la femme (389 jours vs 571 jours chez les hommes, $p < 0,001$). Ils étaient plus graves (19,8 % versus 14,1 %, $p = 0,001$) et entraînaient plus d'incapacités chez les hommes (4,6% versus 2,1%, $p = 0,001$).

L'atorvastatine et la pravastatine étaient les molécules les plus prescrites dans les deux genres ($p = 0,541$). En revanche, les hommes bénéficiaient de haut dosage par rapport aux femmes (16,9 % versus 13,0 %, $p = 0,021$).

2) Apport de l'étude

2.1) Série de cas à partir de notifications spontanées

Cette étude est basée sur la survenue d'EI sous statines déclarés par les médecins généralistes sur les trente dernières années. La grande taille de l'échantillon (1901 cas) a pour avantage de diminuer le biais d'échantillonnage. En effet, la survenue de ces EI est rare : il n'y a pas de différence significative entre groupe sous statines et groupe sous placebo (OR 1,4;95 % IC 1,09-1,8, $p = 0,008$) selon une étude menée par Silva et al. (37).

Aucune série de cas à partir de notifications spontanées n'a été retrouvée lors de notre recherche.

2.2) Étude sur l'influence du genre

Plusieurs méta-analyses traitent du rapport bénéfice-risque des statines. Les données sur les effets indésirables ne montrent pas de différence significative contre placebo mais il y a peu d'étude en sous-groupe pour différencier homme versus femme. (Cochrane 2011 et 2013, (38,39)). Ceci s'explique notamment par un biais de recrutement en défaveur des femmes dans les grandes études des années 1990 (1-21,40)

Depuis quelques années, plusieurs études se sont intéressées à l'influence du genre sur l'intérêt des statines. Si nombre d'entre elles ne retrouvent pas de différence entre les hommes et les femmes (41-47) sur l'intérêt des statines en prévention primaire et secondaire, le sujet reste controversé.

En effet, l'efficacité du traitement en prévention primaire serait lié au sexe masculin alors qu'il en est indépendant en prévention secondaire (48,49).

Dans ces études, seuls les équipes de Cangemi, Hsue et Karalis s'intéressent aux effets indésirables genre-dépendant. Ces trois études mettent en avant le fait que les femmes déclarent plus d'EI que les hommes et plus particulièrement de myalgies. Dans l'étude USAGE (26), elles stopperaient davantage ou changeraient leur statine à cause de ces effets par rapport aux hommes (31 % des femmes versus 26 % des hommes, $p < 0,01$). Les myalgies sont les EI les plus fréquents sous statines et le sexe féminin semble être un facteur de risque à son développement (50). D'un autre côté, une étude de 18 essais cliniques ne retrouve pas de différence genre-dépendant sur la survenue d'EI sous statines (51).

Cependant, aucune étude n'a été réalisée en soins primaires. Elles ne sont pas extrapolables à la médecine générale car non réalisées en condition de vie réelle (essais cliniques).

Notre étude permet de vérifier si leurs conclusions peuvent s'appliquer aux habitudes de prescription des médecins généralistes français. Elle participe ainsi à la recherche en médecine générale, qui est un moyen d'améliorer l'état de santé des populations, comme le souligne la WONCA (World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians) (52).

2.3) Délai d'apparition de l'EI

L'apparition des EI est possible après les premières prises. La survenue de l'EI apparaît la première semaine pour 6,6 % (51/767) des femmes versus 4,6 % (57/1134) des hommes ($p = 0,08$). C'est au cours du premier mois que l'on observe le pic de survenue de l'EI avec une prépondérance féminine (16,6 % d'hommes versus 22,4 % de femmes, $p < 0,01$). La moitié des femmes déclarent leur effet indésirable avant 3 mois contre 6 mois chez les hommes.

Les effets indésirables du système musculo-squelettique notamment apparaissent à court terme de 30 à 90 jours sans précision exacte selon les travaux français de Michel Andréjak et al. (23)

3) Cohérence externe

3.1) Caractéristiques de la base versus littérature

3.1.1) Caractéristiques générales de l'échantillon

Dans notre échantillon, les femmes étaient plus âgées que les hommes (64,0 versus 59,6 années, $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les IMC (26,5 pour les femmes versus 27,3 kg/m^2 pour les hommes, $p = 0,056$). Cette différence est en partie liée

au climat hormonal particulier dont bénéficient les femmes non ménopausées. Ainsi, de par leurs effets sur le métabolisme lipidoglucidique, les œstrogènes endogènes diminuent le risque de survenue d'événements vasculaires graves. Cependant, l'heure de la ménopause sonne, le plus souvent, la fin de cet avantage féminin. (53)

Mais les données littéraires divergent sur ces caractéristiques. Dans une étude dérivée d'USAGE, les femmes prenant des statines sont plus jeunes que les hommes (en moyenne 64,4 ans vs 61,8 respectivement soit $p < 0,001$). (54)

A l'inverse, dans une méta-analyse de Hsue et al. regroupant IDEAL, TNT, SPARCL, CARDS, ASCOT, ASPEN ayant pour but d'évaluer l'effet de l'atorvastatine entre les hommes et les femmes, les femmes sont plus âgées (63,3 vs 61,6 ans pour les hommes, $p < 0,001$). (55)

Dans cette même étude reprenant les résultats d'USAGE, il existe moins de surpoids (IMC entre 25 et 29,9 kg/m^2 $p = 0,0001$) et d'obésité (IMC $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ $p = 0,04$) chez les femmes. L'étude de Hsue et al. ne retrouve quant à elle pas de différence significative.

Dans une étude de cohorte rétrospective menée par Lakey et al. (56) portant sur 642 patients ayant présenté des EI associés aux statines entre le 1er janvier 2004 et le 27 janvier 2011, il n'y avait pas de différence significative selon le genre ($p = 0,8$), la race et / ou l'origine ethnique ($p = 0,9$) ou l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans, $p = 0,3$).

Mais, un âge élevé serait un facteur de risque de développer des myalgies. (57,58) Une femme âgée de plus de 65 ans aurait 5 fois plus de risques de développer une myopathie induite par statines qu'un homme de moins de 65 ans (59). Cette hypothèse n'est pas retrouvée dans d'autres études (45,48).

Les données morphologiques et d'âge sont donc différentes d'une étude à l'autre, cela peut s'expliquer une nouvelle fois par un biais de recrutement de ces études.

3.1.2) Pharmacologie

Dans cette étude, les hommes bénéficiaient de statines avec un dosage plus élevé par rapport aux femmes avec une tendance significative (16,9% vs 13,0%, $p = 0,021$).

Les EI des statines seraient fonction de la statine et du dosage selon Navarese et al. et Alberton et al. (60,61) Or, les femmes ont des dosages plus faibles selon une étude menée par Virani (44), tendance retrouvée dans notre étude. Elles sont moins susceptibles d'être traitées par statines et la dose nécessaire pour atteindre le LDL-cholestérol cible semble plus faible chez la femme (43). Les femmes développeraient-elles un EI avec des doses plus basses que les hommes ?

Les hommes comme les femmes avaient plus d'un traitement associé dans notre série de cas (1,52 versus 1,59 respectivement, $p = 0,533$). L'administration concomitante d'autres médicaments serait un facteur de risque quant à la survenue d'événements indésirables musculaires selon les travaux de Pirillo et Catapano. (62)

3.1.3) Caractéristiques des EI

3.1.3.1) Les plus déclarés

Les trois familles d'EI les plus déclarés et classés en terme SOC étaient :

- Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (684/1901 notifications soit 35,9% du total, $p = 0,408$)
- Investigations (372/1901 notifications soit 19,6% du total, $p=0,638$)
- Affections de la peau et du tissu sous cutanée (237/1901 notifications soit 12,5% du total, 16,2 % pour les femmes versus 10,0 % pour les hommes, $p < 0,001$).

Les perturbations du bilan hépatique (SOC Investigations) et les symptômes musculaires sont les EI pour lesquels il existe un bon niveau de preuves (63).

Les affections de la peau et du tissu sous-cutanée restent peu fréquentes sous statines (incidence $\geq 1/1000$, $< 1/100$) comme le prurit, l'alopecie, l'urticaire et les éruptions cutanées ou rares (incidence $\geq 1/10000$, $< 1/1000$) dont toxidermie, oedème angioneurotique ou éruption bulleuse (64-68). Un cas de Stevens-Johnsson a été décrit dans l'étude AFCAPS.

Si notre étude ne retrouvait pas de différence significative entre le genre sur la survenue des EI musculaires, la littérature suggère que le sexe féminin est un facteur de risque de symptômes musculaires sous statines. (69-71) L'équipe de Mancini et al. (57) a dressé un tableau récapitulatif des facteurs de risque pour la survenue de symptômes musculaires sous statines (sexe féminin, âge > 80 ans, BMI bas...).

La méta-analyse portant sur l'atorvastatine menée par Hsue et al. (études IDEAL, TNT, SPARCL, CARDS, ASCOT, ASPEN) montre que les femmes arrêtent plus facilement les études que les hommes du fait d'EI hormis dans l'étude IDEAL. Dans les études IDEAL et ASPEN, la cause d'arrêt de l'étude chez les femmes était la survenue de myalgies alors que dans les études TNT et SPARCL l'arrêt était dû à une élévation des enzymes hépatiques (SOC Investigations).

3.1.3.2) Les EI genre-dépendant

⇒ Les femmes

Trois affections étaient en défaveur des femmes avec une différence significative et par ordre décroissant :

- affections de la peau et du tissu sous-cutanée (16,2% [124/767] vs 10,0 % [113/1134], $p < 0,001$)
- affections gastro-intestinales (12,8% [98/767] vs 7,1% [81/1134], $p=0,001$)
- affections de l'oreille et du labyrinthe (3,1% [24/767] vs 1,0% [11/1134], $p=0,001$)

→ Les EI de la peau et du tissu sous-cutané

Aucune donnée de la littérature ne décrit la différence retrouvée en faveur des femmes sur les affections de la peau et du tissu sous-cutané comme décrit précédemment.

→ Les EI gastro-intestinales

Les affections gastro-intestinales sont des EI connus toutes classes thérapeutiques confondues (72). De façon générale, les statines modifient le métabolisme hépatique.

L'augmentation des enzymes hépatiques est un EI connu et non discuté des statines, retrouvé à la fois dans les essais cliniques et dans les méta-analyses (23,73). Cette augmentation des transaminases survient dans environ 10 % des cas et un taux trois fois supérieur à la normale sera retrouvé dans 1 % des cas. Il existe une normalisation souvent spontanée des enzymes hépatiques même en l'absence d'arrêt des statines. (73)

Seule la fluvastatine a montré une hausse significative des transaminases contre placebo (74). En revanche, aucune donnée ne décrit de différence entre les hommes et les femmes. L'étude PLAC-I (40) a signalé une augmentation des transaminases dans le groupe pravastatine, mais aucun des patients n'avait cessé de prendre le médicament au cours de l'étude. L'influence du sexe n'avait pas été étudié.

→ Les vertiges

En classification SOC, les affections de l'oreille et du labyrinthe sont en défaveur des femmes ($p=0,001$). On comptabilisait 35 cas (soit 1,8 % de l'échantillon [35/1901]). En terme LLT, il y avait 17 cas de vertiges soit 48,6 % (17/35) des 35 cas. Il existe donc un biais de classement non négligeable puisque les vertiges pouvaient être inclus indifféremment dans les affections de l'oreille et dans les affections du système nerveux. Cependant, les vertiges sont peu décrits dans la littérature et restent rares (64-68,75). Il n'y avait pas de différence contre placebo dans les études HPS et 4S ($p<0,05$) (9,14)

⇒ **Les hommes**

Deux affections étaient en défaveur des hommes et par ordre décroissant :

- lésions, intoxications et complications liées aux procédures (7,8% [89/1134] vs 4,3% [33/767], $p=0,002$)
- affections des organes de reproduction et du sein (7,5% [85/1134] vs 1,2% [9/767], $p<0,001$).

Le SOC lésions, intoxications et complications liées aux procédures est large. En classification LLT, celui-ci comporte pour 95 des 122 patients (77,9 %) une tendinopathie ou symptôme musculaire. Notre étude retrouve une différence significative en défaveur des hommes or le sexe féminin est dans la littérature un facteur de risque de survenue de myalgie comme décrit précédemment.

Le SOC affections des organes de reproduction et du sein concernent pour 58,8 % des hommes (50/85) une dysfonction érectile, EI décrit dans la littérature (74). Il ne peut donc être utile à l'étude.

3.1.3.3) Les EI décrits dans la littérature

⇒ Statines et diabète (SOC trouble du métabolisme et de la nutrition)

Dans l'étude, il y avait 2,3 % de cas notifiés (44/1901) dans les troubles du métabolisme et de la nutrition. Il y avait une tendance significative en faveur des hommes (2,8 % pour les hommes versus 1,6 % pour les femmes, $p=0,087$).

Ces troubles du métabolisme et de la nutrition comprennent (en classification par terme de plus bas niveau (Lowest Level Term, LLT)):

- anorexie, appétit augmentée, cytolysse, diabète (sucré type 2, aggravation du diabète), diarrhée, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperlipasémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyponatrémie, poids diminué, perturbation bilan hépatique, ictère, nausées.

Nous nous intéresserons au diabète type 2 dit sucré. Cette tendance n'est pas retrouvée dans la littérature. Les statines augmentent le risque de diabète, de manière dose-dépendante (76), notamment par un mécanisme d'insulino-résistance et de diminution de l'insulino-sécrétion. L'ordre de grandeur de ce sur-risque de diabète est mal défini et varie selon les études, estimé entre + 9 % à + 46 %. Cette différence peut s'expliquer en partie par la nature de la statine étudiée : en effet, le potentiel diabétogène semble varier entre les statines. La simvastatine et l'atorvastatine seraient plus susceptibles de provoquer un nouveau diabète que la pravastatine, la fluvastatine ou la lovastatine. Toutes les études ne retrouvent cependant pas cette différence. (60,69-71,77-83)

Par ailleurs, dans une observation menée par Goodarzi et al.(84) (méta-analyse de 13 essais cliniques incluant 91 000 patients), les femmes auraient un risque plus élevé de développer un diabète sucré que les hommes ($p=0,036$).

⇒ Statines et cancer

Notre travail ne permet pas d'étudier l'influence des statines sur la survenue des cancers.

Les données dans ce domaine sont controversées. L'étude PROSPER (85) a rapporté une incidence accrue de cancers dans le groupe pravastatine par rapport au groupe placebo (1,25, OR 1,04-1,51 $p= 0,020$).

Dans l'étude CARE (8), les femmes recevant de la pravastatine présentaient une incidence accrue de cancer du sein comparativement aux femmes sous placebo (0,3% versus 4,1%, $p= 0,002$). Sur une étude à long terme, les femmes auraient deux fois plus de risque de développer un cancer du sein (carcinome canalaire et lobulaire) après 10 ans de prise de statines (86). Cependant, cette analyse rétrospective était menée chez les femmes ayant déclaré un cancer du sein.

Dans l'étude WHI (Women's Health Initiative)(87), l'utilisation des statines n'était pas associée à un sur-risque de cancer du sein. Cependant, l'étude suggérait que l'utilisation des hydrophobes (simvastatine, lovastatine et atorvastatine) pourrait être associée à une incidence plus faible de cancer du sein.

Nombre de méta-analyses dont celles menées par Kuoppola et al. (88) Marelli et al. (89) et Desai et al. (90) concluent que les statines ne modifient pas le risque de cancer à court terme. (91,92)

Ces études notent une limite majeure à leurs conclusions : la majorité des essais inclus ont duré moins de 5 ans, ce qui constitue une période courte en regard de l'oncogénèse qui se décline sur au moins une dizaine d'années.

⇒ Autres EI décrits

D'autres effets indésirables sont suspectés mais moins documentés et non validés actuellement. Certaines études font état de protéinuries transitoires, d'insuffisances rénales, de réductions du sommeil, de cataractes, de dysfonction sexuelle et de troubles cognitifs notamment. (63,74)

3.2) Statines les plus incriminées

Les statines les plus incriminées étaient l'atorvastatine (27,8 %), la pravastatine (23,1%) puis la simvastatine (22,9%). Selon Huseyin et al. (93), la simvastatine et la pravastatine seraient plus sûres et mieux tolérées que les autres statines. A fortes doses, l'atorvastatine et la rosuvastatine sont arrêtées plus rapidement par rapport à la simvastatine et la pravastatine (ORs>1). Rappelons une fois encore que la cérvastatine a été retirée du marché en 2001 en France suite à des cas fatals de rhabdomyolyses. A noter que toutes les statines n'ont pas la même efficacité sur le critère intermédiaire qu'est le LDL-C. Aux doses maximales des AMM, la baisse du LDL-C est plus forte avec l'atorvastatine ou la rosuvastatine qu'avec la simvastatine, la fluvastatine ou la pravastatine. (25)

4) Limites et biais de l'étude

4.1) Faible niveau de preuve

C'est une étude épidémiologique descriptive à partir d'une série de cas, qui est par définition une étude de niveau 4 (94)

4.2) Eléments déclaratifs

De nombreuses données étaient manquantes. En effet, la durée du traitement n'était pas renseignée pour 24,8 % des hommes (281/1134) et 18,6 % des femmes (143/767). Le dosage de la statine n'était, lui non plus, pas renseignée pour 364/1134 hommes (32,1 % de l'effectif masculin) et 250/767 femmes (32,6 % de l'effectif féminin). Ce biais de mémorisation diminuait la précision des résultats.

De plus, les cas déclarés ne sont pas forcément représentatifs des cas survenus : les cas notifiés pourraient être plus graves. Les déclarations les plus graves -notamment les hospitalisations- sont déclarés par les médecins hospitaliers majoritairement (95).

Pour plus de 70 % de notre échantillon, l'imputabilité de la statine était douteuse (75,3 % chez les hommes et 72,3 % chez les femmes).

Par ailleurs, les codes de la classification MedDRA ne sont pas spécifiques. En effet, les termes « tendinite » ou « douleur musculaire » peuvent autant correspondre aux

classifications « affections musculo-squelettiques » qu'à « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » tout comme les termes LLT « vertiges » et « sensation vertigineuse » décrits précédemment pouvant correspondre aux « affections neurologiques » et/ou « affections de l'oreille et du labyrinthe ». De ce fait, certains EI de notre base de données pouvaient correspondre indifféremment à une de ces classifications. Il y a donc un biais de classification non négligeable dans notre étude puisque nous retrouvons des différences significatives dans deux de ces catégories (« affections de l'oreille et du labyrinthe » et « lésions, intoxications et complications liés aux procédures »).

Enfin, il existe une grande disparité de notifications entre les villes. Tours a notifié 223/1907 cas (11,7 %) alors que Besançon n'en a notifié que 15/1907 (0,8%). Il n'existe pas de disparité dans les recommandations sur le territoire français quant à l'indication des statines.

4.3) Sous-notification

Le taux de notification ne peut être assimilé au taux d'incidence. En effet, cette étude ne prend pas en compte la sous-notification des EI par les professionnels de santé, parmi lesquelles la non-reconnaissance de l'EI. Seulement 7 % des EI déclarés en pharmacovigilance sont notifiés par un médecin généraliste (96)

L'extrapolation des données d'une étude menée par Grange et al. en 2008 indique qu'un médecin généraliste français devrait en moyenne déclarer annuellement 9,8 EI (6,9 graves et 2,9 inattendus) correspondant à 388 502 EI graves par an pour la France entière contre 759 déclarés effectivement en 2008. (72)

Cette sous-notification persiste malgré l'obligation légale de notification des EI.

D'après Hazel et coll. (97), un taux de correction standard, basé sur l'estimation de la sous-notification des EI, au nombre d'événements déclarés, ne permet pas d'estimer le nombre d'EI imputables à un médicament.

5) Commentaires

Les statines ont plusieurs points d'impact biologique. (98,99)

→ Effets sur le LDL-cholestérol

Les statines inhibent l'activité de l'HMG-CoA réductase et donc la synthèse du cholestérol intracellulaire. La baisse de la concentration de cholestérol intracellulaire qui résulte de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase active le facteur SREBP-2 qui stimule la transcription du gène du LDL(B/E)-récepteur et provoque la surexpression de ce récepteur dans le foie. L'augmentation de l'activité hépatique du LDL(B/E)- récepteur augmente la clairance des LDL plasmatiques et provoque la baisse des concentrations du LDLcholestérol.

Les statines diminuent le LDL-cholestérol en augmentant la capture hépatique des LDL. Le foie dégrade les LDL en molécules élémentaires (cholestérol, acides gras, acides aminés...)

et élimine le cholestérol dans la bile sans le modifier ou en le transformant en sels biliaires. En stimulant la clairance hépatique des LDL, les statines diminuent la durée de vie de ces lipoprotéines dans le plasma, ce qui a pour effet d'en réduire le nombre et donc la concentration du LDL-cholestérol.

Les statines augmentent la capture des LDL par les hépatocytes en stimulant l'expression des récepteurs aux LDL (LDL(B/E)-récepteur) à la surface de leur membrane cytoplasmique. Ces récepteurs lient l'apolipoprotéine B (apoB) des LDL et l'apolipoprotéine E (apoE) des « remnants » et des IDL et accrochent ainsi ces lipoprotéines à la surface des hépatocytes. Les LDL(B/E)-récepteurs permettent donc aux hépatocytes de fixer, puis d'internaliser et enfin de dégrader les lipoprotéines athérogènes (LDL, remnants, IDL).

→ Effets « pléiotropes » des statines

Les statines exercent des effets pléiotropes (inflammation, endothéline, facteur tissulaire...), par des mécanismes d'action encore mal connus mais liés vraisemblablement à une diminution des concentrations intracellulaires d'isoprénoïdes responsables de l'isoprénylation et donc de l'activation de nombreuses protéines cellulaires. Il est possible qu'une partie des effets pléiotropes des statines passe par une activation indirecte des PPAR, comme c'est le cas pour leur capacité d'augmenter le HDL-cholestérol. Certaines statines inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle et pourraient ainsi ralentir la formation des plaques d'athérome. La forte inhibition de la voie métabolique qui conduit à la synthèse du cholestérol et des dérivés isoprénoïdes par les statines, ainsi que l'activation de SREBP-2 confèrent à ces molécules des propriétés spécifiques.

→ Lien avec EI

Les propriétés physico-chimiques des statines peuvent probablement jouer un rôle dans la survenue des effets indésirables. Il existe deux types de caractéristiques : les statines hydrophiles (pravastatine et rosuvastatine) et les lipophiles (simvastatine, atorvastatine et fluvastatine). Le risque de myopathie semble plus élevé avec les statines lipophiles du fait de leur habilité à traverser les membranes cellulaires et ainsi agir sur les fonctions mitochondriales (62). De plus, ces statines lipophiles sont métabolisées par le cytochrome P450 et sont donc confrontées à un plus grand risque d'interaction médicamenteuse donc à de plus grand risque d'EI notamment musculaire. Enfin, il a été décrit des caractéristiques individuelles inhérentes au patient lui-même pouvant être responsables d'une majoration des symptômes à travers des facteurs génétiques (100). Il a été notamment observé une relation de cause à effet entre la présence d'un allèle rare du gène SLCO1B1 (codant pour la protéine OATP1B1, transporteur membranaire retrouvé dans les cellules de composés endogènes et xénobiotiques) et le développement d'une myopathie sous simvastatine pour les deux membres d'une même famille (62,101). De même, le polymorphisme génétique du gène ABCB1 (codant pour la glycoprotéine P, protéine de transport des médicaments) semble expliquer l'hétérogénéité de survenue d'EI sous statine. Ces susceptibilités individuelles pourraient, en présence de statines, exacerber une faiblesse musculaire pré-existante ou démasquer une pathologie préexistante mais jusqu'alors asymptomatique.

A la lumière des résultats des essais positifs de prévention utilisant les statines, se pose la question de rechercher le ou les mécanismes responsables de ces effets favorables ou défavorables (EI). Si la question n'est pas dénuée d'intérêt (la mise en évidence d'un ou plusieurs mécanismes pourrait faire rechercher des molécules à action spécifique puissante), la réponse à cette question ne pourra probablement pas être connue.

V. CONCLUSION

En conclusion, les EI sous statines restent peu fréquents et sont surtout dans la grande majorité des cas sans gravité clinique. Les EI surviennent plus précocement chez la femme et pour des doses plus faibles. L'âge chez la femme semble être un facteur de risque de survenue d'EI sous statines. Les myalgies restent l'EI le plus notifié tant chez les hommes que chez les femmes.

Lors d'une prescription de statine, le risque de symptômes musculaires est donc à considérer. Si le sexe féminin semble être un facteur de risque de survenue de myalgies, l'attitude du médecin doit être identique quelque soit le genre. Les résultats divergents des études montrent qu'il faut poursuivre les essais cliniques en incluant des travaux sur l'influence du genre.

La surveillance clinico-biologique est essentielle par le médecin généraliste pour atteindre la cible thérapeutique. Une réévaluation régulière du profil de tolérance doit aussi être encouragée notamment sur le risque de survenue de diabète de type 2 sous statines. Par ailleurs, il n'est pas recommandé de prescrire une statine avec un potentiel de réduction du LDL-C supérieur à celui recherché, ce d'autant qu'une prescription inadaptée entraîne des EI qui pourraient être évités.

En cas de suspicion d'EI sous statines, chez la femme comme chez l'homme, une déclaration de pharmacovigilance doit être systématiquement réalisée. Il convient de respecter les recommandations et d'être vigilant sur la survenue de tout EI chez les femmes de plus de 65 ans notamment au cours du premier mois. Il est nécessaire de réévaluer la nécessité d'un traitement au long cours chez les hommes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of. *JAMA*. 27 mai 1998;279(20):1615-22.
2. ResearchGroup TAO and C for the AC. ALLHAT-LLT Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*. 18 déc 2002;288(23):2998-3007.
3. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2. *Circulation*. 7 déc 2004;110(23):3512-7.
4. Smilde T, van Wissen S, Awollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. ASAP: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 24 févr 2001;357(9256):577-81.
5. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT-LLA Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 5 avr 2003;361(9364):1149-58.
6. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. ASPEN: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. juill 2006;29(7):1478-85.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 21 août 2004;364(9435):685-96.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. CARE: The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 3 oct 1996;335(14):1001-9.
9. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. avr 1997;20(4):614-20.
10. Albert MA, Glynn RJ, Fonseca FAH, Lorenzatti AJ, Ferdinand KC, MacFadyen JG, et al. JUPITER: Race, ethnicity, and the efficacy of rosuvastatin in primary prevention: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial. *Am Heart J*. 1 juill 2011;162(1):106-114.e2.

11. Sasaki J, Arakawa K. KLIS: Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. *Atherosclerosis*. 1 juill 2000;151(1):37.
12. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RAH, et al. LIPID: Relationship Between Lipid Levels and Clinical Outcomes in the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease Trial. *Circulation*. 12 mars 2002;105(10):1162-9.
13. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. MEGA: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan: a prospective randomised controlled trial. *The Lancet*. 30 sept 2006;368(9542):1155-63.
14. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 14 juin 2003;361(9374):2005-16.
15. Diercks GFH, Janssen WMT, van Boven AJ, Bak AAA, de Jong PE, Crijns HJGM, et al. PREVEND IT: Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the prevention of REnal and vascular ENdstage disease intervention trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol*. 15 sept 2000;86(6):635-8.
16. Leiter LA. PROVE-IT proved it: Lower is better - Pro. *Can J Cardiol*. févr 2006;22(Suppl B):91B-94B.
17. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. REGRESS: Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*. 15 mai 1995;91(10):2528-40.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL: Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 3 mars 2004;291(9):1071-80.
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. REVERSAL: Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 8 avr 2004;350(15):1495-504.
20. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C, et al. TNT: Treating to New Targets Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*. 15 janv 2004;93(2):154-8.
21. WOSCOPS: A coronary primary prevention study of Scottish men aged 45-64 years: Trial design. *J Clin Epidemiol*. 1 août 1992;45(8):849-60.
22. Andréjak M, Gras V, Caron J. Atteintes musculaires sévères sous statines : bilan des cas notifiés en France jusqu'à fin février 2002 et données concernant les risques liés à la cérivastatine. *Thérapie*. 1 mai 2005;60(3):299-304.

23. Andréjak M, Gras V, Massy ZA, Caron J. Effets indésirables des statines. *Thérapie*. 1 janv 2003;58(1):77-83.
24. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, B egaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. f evr 1997;43(2):177-81.
25. Prévention cardio-vasculaire: le choix de la statine la mieux adaptée d epend de son efficacité et de son efficience [Internet]. [cité 9 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf
26. Karalis DG, Wild RA, Maki KC, Gaskins R, Jacobson TA, Sponseller CA, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol*. août 2016;10(4):833-41.
27. Arr et e du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
28. Règlement (UE) no 1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) no 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) no 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :16.
29. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. févr 1999;20(2):109-17.
30. Brown EG. Using MedDRA: implications for risk management. *Drug Saf*. 2004;27(8):591-602.
31. Cérivastatine: Suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités STALTOR® et CHOLSTAT® - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqu es-Communiqu es-Points-presse/Cerivastatine-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-AMM-des-specialitesSTALTOR-R-et-CHOLSTAT-R>
32. Cambou JP, Ferrieres J, Grenier O, Boka G, Cantet C, Leizorovicz A.  tude sur les facteurs influençant les prescriptions en prévention secondaire de la maladie athérothrombotique en pratique de ville : résultats de l'étude Prisma. *Ann Cardiol Ang eologie*. 1 janv 2003;52(1):20-9.
33. Danchin N, Hanania G, Grenier O, Vaur L, Amelineau E, Guéret P, et al.  volution du traitement de sortie après hospitalisation pour syndrome coronaire aigu en France entre 1995 et 2000 : données des études Usik 1995, Prévenir 1 et 2 et Usic 2000. *Ann Cardiol Ang eologie*. 1 janv 2003;52(1):1-6.
34. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Thérapie*. juin 1978;33(3):373-81.
35. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode B egaud. Cent Régional Pharmacovigil Nord-Pas--Calais [Internet]. 2 juill 2014 [cité 28 janv 2018];

Disponible sur: <http://pharmacovigilance-mpdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>

36. Cercle de Reflexion sur l'Imputabilite, Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. [Update of the French drug reaction assessment method]. *Thérapie*. déc 2011;66(6):517-25.
37. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: A meta-analysis. *Clin Ther*. 1 janv 2006;28(1):26-35.
38. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 25 nov 2008;52(22):1769-81.
39. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 27 nov 2006;166(21):2307-13.
40. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol*. 1 nov 1995;26(5):1133-9.
41. Gulati M, Merz CNB. Advances in Lipid Therapy: The Role of Lipid Treatment in Women in Primary Prevention. *Prog Cardiovasc Dis*. oct 2016;59(2):178-89.
42. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA*. 12 mai 2004;291(18):2243-52.
43. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender Differences in Achieving Optimal Lipid Goals in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 15 mai 2014;113(10):1611-5.
44. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, et al. Gender Disparities in Evidence-Based Statin Therapy in Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 1 janv 2015;115(1):21-6.
45. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol*. 7 févr 2012;59(6):572-82.
46. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med*. 25 juin 2012;172(12):909-19.
47. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 9 mars 2010;121(9):1069-77.
48. Cangemi R, Romiti GF, Campolongo G, Ruscio E, Sciomer S, Gianfrilli D, et al. Gender related differences in treatment and response to statins in primary and secondary cardiovascular prevention: The never-ending debate. *Pharmacol Res*. mars 2017;117:148-55.

49. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 7 janv 2010;138(1):25-31.
50. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 1 mai 2015;36(17):1012-22.
51. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-Analysis of Statin Effects in Women Versus Men. *J Am Coll Cardiol.* 7 févr 2012;59(6):572-82.
52. Metsemakers JFM. Wonca: World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians. *Eur J Gen Pract.* juin 2012;18(2):122-3.
53. Singuim AN, Vesin C, Safar M, Blacher J. Facteurs de risque vasculaire chez la femme. *Sang Thromb Vaiss.* 1 févr 2009;21(2):63-70.
54. Karalis DG, Wild RA, Maki KC, Gaskins R, Jacobson TA, Sponseller CA, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol.* 1 juill 2016;10(4):833-41.
55. Hsue PY, Bittner VA, Betteridge J, Fayyad R, Laskey R, Wenger NK, et al. Impact of Female Sex on Lipid Lowering, Clinical Outcomes, and Adverse Effects in Atorvastatin Trials. *Am J Cardiol.* févr 2015;115(4):447-53.
56. Lakey WC, Greyslock NG, Kelley CE, Siddiqui MA, Ahmad U, Lokhnygina YV, et al. Statin intolerance in a referral lipid clinic. *J Clin Lipidol.* 1 juill 2016;10(4):870-879.e3.
57. Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Working Group Consensus Update. *Can J Cardiol.* 1 déc 2013;29(12):1553-68.
58. Thompson PD, Parker BA, Clarkson PM, Pescatello LS, White CM, Grimaldi AS, et al. A randomized clinical trial to assess the effect of statins on skeletal muscle function and performance: rationale and study design. *Prev Cardiol.* 2010;13(3):104-11.
59. Hopewell JC, Offer A, Parish S, Haynes R, Li J, Jiang L, et al. Environmental and genetic risk factors for myopathy in Chinese participants from HPS2-THRIVE. :1.
60. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 15 avr 2013;111(8):1123-30.
61. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM Mon J Assoc Physicians.* févr 2012;105(2):145-57.
62. Pirillo A, Catapano AL. Statin Intolerance: Diagnosis and Remedies. *Curr Cardiol Rep.* 1 mai 2015;17(5):27.

63. Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Statin Intolerance. *Circulation*. 31 mars 2015;131(13):e389-91.
64. ATORVASTATINE RCP Vidal [Internet]. [cité 19 nov 2016]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/45/2b315f50701b48a5a1d5df415c74c045.pdf>
65. CRESTOR 10 mg cp pellic - Vidal.fr [Internet]. [cité 19 nov 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/crestor_10_mg_cp_pellic-20626-effets_indesirables.htm
66. FLUVASTATINE RCP Vidal [Internet]. [cité 19 nov 2016]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/cc/9ec52375445e4dbf9d05ea09134371cc.pdf>
67. PRAVASTATINE RCP Vidal [Internet]. [cité 19 nov 2016]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/95/4e23e70c5c11485ba4e059fdc5330b95.pdf>
68. SIMVASTATINE RCP Vidal [Internet]. [cité 19 nov 2016]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/0d/4bbce9bd768e462abaa467612053a90d.pdf>
69. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun C-C, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 5 avr 2011;57(14):1535-45.
70. Izzo R, de Simone G, Trimarco V, Giudice R, De Marco M, Di Renzo G, et al. Primary prevention with statins and incident diabetes in hypertensive patients at high cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. nov 2013;23(11):1101-6.
71. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 23 mai 2013;346:f2610.
72. Grange JC. [A general practitioner's one year record of adverse drug reactions]. *Therapie*. 2012;67(3):237-42.
73. Bader T. Liver tests are irrelevant when prescribing statins. *Lancet Lond Engl*. 4 déc 2010;376(9756):1882-3.
74. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins., State of the Art Review: Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ Clin Res Ed BMJ*. 2014;349, 349:g3743-g3743.
75. Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase (statines): Classification Vidal [Internet]. [cité 19 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:498/n:Inhibiteurs%2Bde%2Bla%2BHMG%2BCo-A%2Br%25C3%25A9ductase%2B%2528statines%2529/>
76. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 22 juin 2011;305(24):2556-64.
77. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol*. juill 2011;26(4):342-7.

78. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet Lond Engl.* 11 août 2012;380(9841):565-71.
79. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2010;87(1):98-107.
80. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, Bursac Z, Kakar P, Bansal D, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* mars 2009;57(3):495-9.
81. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia.* mai 2015;58(5):1109-17.
82. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* oct 2009;32(10):1924-9.
83. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet Lond Engl.* 27 févr 2010;375(9716):735-42.
84. Goodarzi MO, Li X, Krauss RM, Rotter JI, Chen Y-DI. Relationship of sex to diabetes risk in statin trials. *Diabetes Care.* juill 2013;36(7):e100-101.
85. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 23 nov 2002;360(9346):1623-30.
86. McDougall JA, Malone KE, Daling JR, Cushing-Haugen KL, Porter PL, Li CI. Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* sept 2013;22(9):1529-37.
87. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL, et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst.* 17 mai 2006;98(10):700-7.
88. Kuoppala J, Lamminpää A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* oct 2008;44(15):2122-32.
89. Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, Haas S, Stroup DF, Cload P, et al. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *J Am Coll Cardiol.* 26 juill 2011;58(5):530-7.
90. Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, Manson JE, Wu C, Martin LW, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* oct 2013;22(10):1868-76.

91. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA*. 4 janv 2006;295(1):74-80.
92. Browning DRL, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer*. 15 févr 2007;120(4):833-43.
93. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. juill 2013;6(4):390-9.
94. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - HAS [Internet]. [cité 12 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
95. Durrieu G, Jacquot J, Baudrin D, Mège M, Rousseau V, Bagheri H, et al. Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*. 1 juin 2017;72(3):351-5.
96. Durrieu G, Jacquot J, Mège M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *Drug Saf*. 2016;39(12):1189-95.
97. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*. 1 mai 2006;29(5):385-96.
98. Luc G. Hypolipémiants: bilan des grandes études cardiovasculaires. *Thérapie*. 1 janv 2003;58(1):23-9.
99. Duriez P. Mécanismes d'action des statines et des fibrates. *Thérapie*. janv 2003;58(1):5-14.
100. Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular Side Effects of Statins. *J Cardiovasc Pharmacol*. août 2002;40(2):163.
101. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2 avr 2003;289(13):1681-90.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse



VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

TITRE DE LA THÈSE : Impact du genre sur la survenue d'effets indésirables sous statines en médecine générale.

Introduction. De nombreuses études ont évalué le lien entre la survenue d'effets indésirables (EI) et la prise de statines. Peu d'entre elles ont étudiés l'impact du genre. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du genre sur la survenue d'EI sous statines en médecine générale.

Méthodes. Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive à partir de cas déclarés par les médecins généralistes (MG) auprès des centres régionaux de pharmacovigilance français et enregistrés au sein de la base nationale de pharmacovigilance.

Résultats. Nous avons inclus 1901 patients, il y avait 1134 hommes et 767 femmes (sex-ratio=1,48). Indépendamment du genre, l'EI le plus déclaré et classé en terme SOC était les affections musculosquelettiques (36,8 % chez les hommes versus 34,8 % chez les femmes, $p=0,408$). Les femmes déclaraient plus précocement les EI (389,4 jours versus 571 jours, $p<0,001$). Elles étaient plus âgées (64,0 années, médiane à 65 ans versus 59,6 années en moyenne, médiane à 60 ans, $p<0,001$). Les femmes présentaient plus d'affections cutanées (16,2 % versus 10,0 %, $p<0,001$), gastro-intestinales (12,8 % versus 7,1 %, $p=0,001$) et de l'oreille (3,1 % versus 1,0 %, $p=0,001$). Les hommes présentaient plus de lésions liées aux procédures (7,8 % versus 4,3 %, $p=0,002$) et d'affections des organes de reproduction (7,5 % versus 1,2 %, $p<0,001$). Les EI étaient plus graves chez les hommes (19,8 % versus 14,1 %, $p<0,001$). L'utilisation des statines étaient équivalentes dans les deux sexes.

Conclusion. Il existe des différences quant à la survenue d'EI sous statine en fonction du genre en MG. Une attention particulière doit être porté à l'utilisation de ces molécules en soins premiers et le recours à la pharmacovigilance plus systématique.

MOTS CLÉS : statines, effets indésirables, genre, pharmacovigilance.

TITLE : Impact of gender on the occurrence of side effects under statins in general medicine.

Abstract. Many studies evaluate the relation between side effects and statins use but not much has reviewed the gender impact. The purpose of this study was to evaluate the impact of gender on the occurrence of side effects under statins in general medicine.

Methods. A descriptive epidemiological transversal study was made from the cases reported by global practitioners to the french regional pharmacovigilance center and in the pharmacovigilance database.

Results. In the study, 1901 patients were included, there was 1134 men and 767 women (sex-ratio=1,48). Independently of the sex, the most reported and filed side effect in SOC term was musculoskeletal affection (36,8% for mens versus 34,8% for women, $p=0,408$). Women declare side effects earlier (389,4 days versus 571 days, $p<0,001$). They were older (64,0 years median 65 years old versus an average of 59,6 years, median of 60, $p<0,001$). Women had more cutaneous complaint (16,2% versus 10,0%, $p<0,001$), gastrointestinal complaint (12,8% versus 7,1%, $p=0,001$) and ear problems (3,1% versus 1,0%, $p=0,001$). Men had more injury caused by the procedure (7,8% versus 4,3%, $p=0,002$) and reproductive organs damages (7,5% versus 1,2%, $p<0,001$). Statins use was equivalent for both sexes.

Conclusion. There are many differences in the occurrence of side effects under statins according to the gender in general medicine. A particular attention must be paid to the use of this molecules in first intent and an automatic resort to pharmacovigilance must be done.

KEY WORDS : statins, side effects, gender impact, pharmacovigilance.