



HAL
open science

Prescription des statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans par les médecins généralistes picards

Pierre Auguet

► To cite this version:

Pierre Auguet. Prescription des statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans par les médecins généralistes picards. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02117946

HAL Id: dumas-02117946

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02117946>

Submitted on 2 May 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2018

N°2018-145

**PRESCRIPTION DES STATINES EN
PREVENTION PRIMAIRE CHEZ LES PATIENTS
DE PLUS DE 75 ANS PAR LES MEDECINS
GENERALISTES PICARDS**

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2018 à 18 heures
par Pierre AUGUET

Président du jury : Monsieur le Professeur F. BLOCH

Membres du jury : Monsieur le Professeur J-D. LALAU

Monsieur le Docteur Y. BENNIS

Monsieur le Docteur P. ELETUFE

Directeur : Monsieur le Docteur J. MOYET

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Frédéric BLOCH

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Gériatrie)

Chef du service Gériatrie CHU Amiens

Pôle « Autonomie »

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition CHU Amiens

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »

(D.R.I.M.E)

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Recevez l'expression de ma plus grande estime.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Docteur Youssef BENNIS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Pharmacologie clinique CHU Amiens

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère considération.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Docteur Pierre ELETUFE

Médecin généraliste libéral à Saint-Ouen (80610)

Maître de Stage Universitaire auprès du Département de Médecine Générale à l'Université de Picardie Jules Verne d'Amiens

Vice-président du Conseil Départemental de la Somme de l'Ordre des médecins

Vous me faites l'honneur de porter votre regard sur cette thèse.

Votre jugement et votre expérience de médecin généraliste sont nécessaires à la critique de ce travail.

Veillez recevoir mes sincères remerciements et ma plus grande reconnaissance.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Docteur Julien MOYET

Praticien Hospitalier

(Gériatrie)

Responsable Unité Transitoire Accueil Gériatrie (UTAG) CHU Amiens

Un grand MERCI à toi. Tout d'abord pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Puis pour m'avoir guidé et éclairé avec tes conseils. Enfin, pour tous les bons moments passés ensemble.

Ton professionnalisme est un exemple pour moi et une source d'inspiration. Tes connaissances et ton implication dans les prises en charge également.

J'ai pris beaucoup de plaisir à faire ce travail avec toi et je te souhaite beaucoup de bonheur aussi bien dans ta vie professionnelle que personnelle.

REMERCIEMENTS

A Marianne... Je ne pouvais commencer que par toi. Quel chemin parcouru ensemble depuis notre rencontre, adolescents, il y a 12 ans, en colonie de vacances. Une évidence donnant naissance à une belle romance. Des voyages, une première maison, un mariage, des évolutions professionnelles nous ont permis de grandir ensemble. Merci d'être là, merci de remplir mon quotidien, merci de me faire avancer avec toujours un objectif et une idée en tête. Maintenant place à des vacances bien méritées après cette belle année de travail et de surprises. Un beau voyage nous attend au bout du monde. « Encore un ! » diront certains. Qu'on les rassure, il y en aura encore beaucoup d'autres, la découverte du monde et des cultures remplit nos yeux et notre soif de curiosité. Puis, viendra le temps d'un gros déménagement, au hasard d'un imprévu et d'un coup de foudre lors d'une visite en secret le 1^{er} mai 2018. Coup de folie pour certains mais notre coup de cœur qui marquera le début d'une nouvelle vie. MERCI !

A mes parents sans qui je ne serais pas là et qui m'ont toujours aidé et soutenu. A ma mère, et son œil toujours protecteur. A mon père, et son conseil toujours avisé. Pour leur présence dès qu'il faut donner un coup de main. MERCI !

A mes frères Antoine et Etienne, grandir à trois garçons était incroyable et inoubliable. Malgré les disputes, il y eut beaucoup de rires, de sport, de jeux et de vacances en commun. Tout ça grâce aux parents, qui nous ont toujours tout donné, même si « les 3 frères » n'étaient pas de tout repos pour eux... A Noémie, merci de rendre mon frère heureux.

Vous voir est toujours un plaisir. MERCI !

A mes grands-parents, qui ont toujours tout donné aussi à leur premier petit-fils. A ma grand-mère, grande cuisinière et seconde maman qui venait me chercher tous les jours à l'école primaire, moi sur son vélo, elle marchant à côté... Tous les jours nous passions au coin de la faculté de médecine sans savoir que vingt ans plus tard, nous y sommes réunis pour ma thèse... A mon grand-père, grand bricoleur, modèle de travail et de joie de vivre. Votre courage est une source d'inspiration. MERCI !

REMERCIEMENTS

A Isabelle et Christophe, toujours source de bonne humeur et de relativisme. A Loïc, mon cousin, fin traducteur, toujours en vadrouille mais c'est toujours un plaisir de te retrouver. A Claire, la petite dernière devenue grande, à qui je souhaite un excellent voyage. Je sais que tu aurais aimé être là mais ne regrettes rien, le voyage est source d'épanouissement et je suis sûr que tu vas vivre une grande aventure ! Vous retrouver tous réunis sera un grand moment. MERCI !

Aux jumelles, nos « Vamps » aux grands cœurs, aussi incroyables que généreuses. Ne changez rien, votre spontanéité nous régale, votre mémoire nous éclaire et votre appétit nous coûte cher !!! J'aimerais juste un jour remanger à Noël des cailles farcies à Moreuil... MERCI !

A mes beaux-parents, Martine et Denis, bons vivants et toujours complices. Merci d'avoir créé cette belle famille avec les « 3 sœurs ». A Martine, grande philosophe humoriste (personnage très rare...) toujours prête à confectionner un bon festin pour voir ses proches autour d'elle. A Denis, grand râleur qui ne compte plus ses heures dans son tracteur mais qui, au fond, a un grand cœur. MERCI !

A mes belles-sœurs, Lucile et Jeannette, et mes beaux-frères, Léon et Maxime, toujours de bonne humeur et toujours prêts à passer un moment ensemble autour d'un verre ou d'une table. A Lulu, première maman des « 3 sœurs » reprenant le flambeau des parents et grands-parents. A Jeannot, la petite toujours au grand sourire. A Léon, toujours présent pour donner un coup de main. A Maxime, toujours le mot pour rire. MERCI !

A Gabin, « petit » cadeau de la nature et premier petit-fils des Botte. Ta beauté est proportionnelle à ton poids et t'avoir dans mes bras me ravi. Tu as fait de moi pour la première fois « Tonton Pierrot ». MERCI !

A Paguy et Madith, amis des bons produits et grands-parents comblés par leurs enfants, petits-enfants et arrière-petits-enfants, chez qui nous sommes toujours les bienvenus. MERCI !

REMERCIEMENTS

A toute la famille Sara, deuxième famille. A Micheline, grand-mère dynamique et ses deux fils Laurent et Sylvain, hommes de la terre passionnés et toujours partant pour un dernier apéro. A leurs femmes, Brigitte et Christelle « ma veille tante », parfois fatigués mais toujours débordés et débordante d'énergie. A tous leurs enfants, cousins/cousines de Marianne, qui suivent les traces de leurs anciens, si attachés aux grandes tablées et aux bons moments passés ensemble. MERCI !

A la famille Loisel, deuxième famille également. A Corinne, pour son sens de l'accueil jamais égalé. A Michel, pour son humour, parfois trop graveleux pour mes fines oreilles... A Martin (alias « boîtes aux lettres »), mon cousin par alliance et ami, pour les bons moments passés ensemble en Corse, au kite ou autour d'une moule/frite. A Anaïs, sa femme, pour tout nos rires et leur merveilleuse Prune, si jolie et souriante. A Victor, pour sa bonne humeur, ses questions en tout genre et la batterie du dimanche matin... A Juliette, Alain, Jean et Laurette, tous si attendrissants. MERCI !

A tous mes amis, Geogeo, Clément, Gauthier, Maxime, Rémi, Guillaume, Lambert et mes amies Tati, Nanou, Marie, Julie et Julie, Ophélie, Alexandra. Et tous ceux que je ne peux nommer. Beaucoup trop de bons moments passés ensemble pour pouvoir tous les citer. Entre les vacances, les week-ends, les soirées enivrées et tous les arbres à rosé plantés, il en est tombé des cubis ! MERCI !

A tous mes coéquipiers et partenaires du club de Floorball d'Amiens. Pour tous les bons moments passés sur et en dehors du terrain avec cette famille. Hoplite un jour, Hoplite toujours ! MERCI !

A tous mes cointernes que j'ai rencontrés pendant ces années d'internat. Beaucoup de belles rencontres. Aux différents médecins qui ont participé à ma formation. MERCI !

Aux Docteurs Lobin et Hakoun, chez qui je suis en stage SASPAS. MERCI !

A tous les médecins qui ont répondu à ce questionnaire. MERCI !

A tous ceux qui m'ont accompagné durant toutes les étapes de ma vie. MERCI !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS	19
I. INTRODUCTION.....	21
A. LES DYSLIPIDEMIES	21
1. <i>Métabolisme</i>	21
2. <i>Etiologies</i>	25
3. <i>Diagnostic</i>	29
4. <i>Prise en charge thérapeutique d'après les recommandations HAS 2017</i>	32
B. LES STATINES	41
C. ETUDES DISPONIBLES SUR LES STATINES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS	49
II. MATERIEL ET METHODE.....	52
A. TYPE D'ETUDE.....	52
B. CRITERES D'INCLUSION	52
C. REALISATION	52
D. RECUEIL DES DONNEES.....	52
E. ANALYSE	52
III. RESULTATS.....	54
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	54
B. ATTITUDES THERAPEUTIQUES	55
C. MOTIFS D'ARRET OU DE NON-PRESCRIPTION	57
D. ANALYSES CROISEES	58
IV. DISCUSSION	64
A. MATERIEL ET METHODE	64
B. RESULTATS	65
V. CONCLUSION.....	75
VI. BIBLIOGRAPHIE	76
VII. ANNEXE.....	80
ANNEXE 1. TABLE DE SCORE	80
ANNEXE 2. TABLE DE RISQUE RELATIF DE MORTALITE CARDIOVASCULAIRE A 10 ANS.....	80
ANNEXE 3. QUESTIONNAIRE DE RECUEIL DES DONNEES	81

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC-AI = ATP Binding Cassette Type A1
BEG = Bon Etat Général
CETP = Cholesteryl Ester Transfer Protein
CPK = Créatine PhosphoKinase
CM = Chylomicrons
CT = Cholestérol Total
EG = Etat Général
ES = Effets Secondaires
HDL-c = High Density Lipoprotein-Cholesterol
HL = Hepatic Lipase
HMG-CoA Réductase = Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase
ICAM = Vascular Cell Adhesion Molecule
IDM = Infarctus Du Myocarde
LCAT = Lécithine Cholestérol AcylTransférase
LDL-c = Low Density Lipoprotein-Cholestérol
LDLR = LDL Receptor
LPL = Lipoprotein Lipase
LRP = LDL Receptor-Related Protein
MCP = Monocyte Chemotactic Protein
M-CSF = Monocyte-Colony Stimulating Factor
MEG = Mauvais Etat Général
PDGF = Platelet Derived Growth Factor
RCV = Risque Cardio-Vasculaire
SAGA = Statine Au Grand Age
SMR = Service Médical Rendu
SR-B1 = Scavenger Receptor Class B1
Tb = Troubles
TG = Triglycérides
VCAM = Vascular Cell Adhesion Molecule
VLDL = Very Low Density Lipoprotein

I. INTRODUCTION

A. Les dyslipidémies

1. Métabolisme

Les lipoprotéines

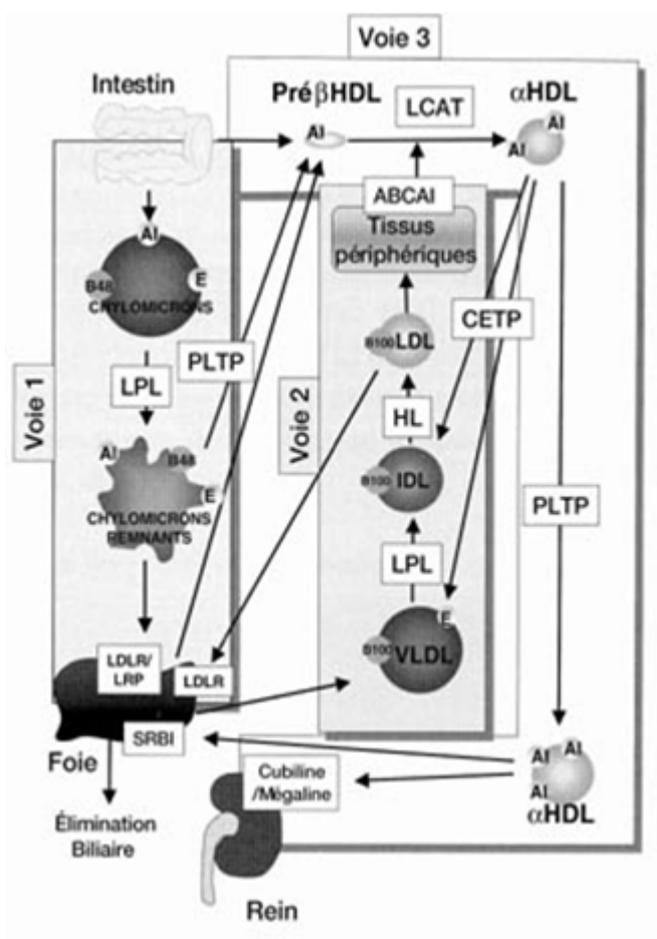
Les lipides sont des molécules indispensables au fonctionnement de l'organisme (production d'énergie, stockage de composés énergétiques, production et maintien de la membrane cellulaire, fabrication de différentes substances endogènes telles que les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires). Ils comprennent principalement : le cholestérol libre (CL) ou estérifié (CE), les triglycérides (TG), les phospholipides (PL) et les acides gras libres (AGL). Toutes ces molécules ne peuvent circuler à l'état libre dans le plasma car elles sont hydrophobes. Elles sont donc véhiculées par des macromolécules spécifiques sphériques : les lipoprotéines, qui comprennent une partie centrale hydrophobe constituée de cholestérol estérifié et de triglycérides, ainsi qu'une enveloppe amphiphile associant lipides hydrophiles (cholestérol non estérifié, phospholipides) et apolipoprotéines. Les lipoprotéines peuvent donc être divisées selon leurs propriétés physiques (taille et densité), leur composition en lipides mais aussi selon leur fonction :

- les chylomicrons (CM) sont synthétisés au niveau intestinal et sont responsables du transport des lipides alimentaires « exogènes » des intestins vers le foie. Ils participent donc à la « voie des lipides exogènes », encore appelée « voie entéro-hépatique ».

- les Very Low Density Lipoprotein (VLDL) sont synthétisées et sécrétées par le foie, puis transformées en Intermediate Density Lipoprotein (IDL) et en Low Density Lipoprotein (LDL) sous l'action respective de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la lipase hépatique (HL). Ces lipoprotéines sont responsables du transport des lipides produits par le foie vers les tissus périphériques. Elles participent donc à la « voie des lipides endogènes ».

- les High Density Lipoprotein (HDL) sont sécrétées par le foie et l'intestin, et sont dérivées des résidus d'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG (CM et VLDL). Ces lipoprotéines sont responsables du retour des lipides des tissus périphériques vers le foie ainsi que de son excrétion biliaire. Elles participent donc à la « voie de retour » ou « transport inverse du cholestérol ».

Le métabolisme des lipoprotéines est complexe et fait intervenir de nombreux récepteurs et enzymes. Il peut être divisé en trois parties :



Voie 1 : Voie entéro-hépatique. Voie 2 : Voie endogène d'apport aux tissus périphériques. Voie 3 : Voie de retour. HL : Hepatic Lipase ; LDLR : LDL receptor ; LRP : LDL receptor-related protein ; SR-B1 : scavenger receptor, class B1 ; ABC-A1, ATPbinding cassette - type A1.

Figure 1 - Schéma général du transport du cholestérol.

Les lipides d'origine alimentaire sont intégrés dans les chylomicrons. Après captation hépatique des chylomicrons, les VLDL sont synthétisées et sécrétées par le foie. Sous l'action de la LPL, puis de la HL elles forment les IDL, puis les LDL. Dans la voie du transport reverse, les préβHDL favorisent l'efflux du cholestérol périphérique pour le ramener au foie. Dans le plasma, le cholestérol des HDL est estérifié par la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT), qui permet la formation de particules αHDL sphériques. La CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), en transférant du cholestérol des HDL vers les VLDL/IDL, peut soit offrir une voie alternative de retour du cholestérol au foie par le biais des IDL/VLDL, soit court-circuiter le transport reverse du cholestérol qui peut être ramené aux tissus périphériques par le biais des LDL. Les HDL plasmatiques peuvent également subir une étape de maturation sous l'influence de la PLTP (Phospholipid Transfer Protein). Finalement, le cholestérol des différentes lipoprotéines peut être capté au niveau hépatique ou rénal par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques (SR-B1 ; récepteur des LDL ; cubiline/mégaline), et ainsi être soit éliminé par voie biliaire, soit remis en circulation dans des VLDL (1).

L'athérosclérose

La description de l'athérosclérose fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la plaque compliquée. Les acteurs qui jouent un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque sont maintenant connus : il s'agit des lipoprotéines et de 4 types cellulaires : les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes. Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque : la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artériel, le recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses, la réaction inflammatoire et enfin, la formation de la chape fibreuse (ou fibromusculaire).

Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artériel

La paroi d'une artère normale est constituée de 3 tuniques : l'intima, la média et l'adventice. L'intima regroupe l'endothélium et l'espace sous endothélial. La limitante élastique interne sépare l'intima de la média. La toute première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL ; LDL-cholestérol) dans l'intima. Il s'agit d'un phénomène passif qui est secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties, on comprend d'emblée que la quantité de LDL-cholestérol dans la circulation sera un élément déterminant de la formation des plaques d'athérosclérose. Cette phase d'infiltration lipidique est suivie de modifications oxydatives des LDL. Il s'agit d'une étape absolument indispensable à la formation de la plaque. En effet, la présence de macrophages dans la paroi vasculaire semble liée à la présence de LDLoxydées. L'oxydation des LDL se déroule in situ, dans l'espace intimal, et fait intervenir différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques.

Recrutement des monocytes circulants et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses

La deuxième phase implique les monocytes circulants qui adhèrent à la surface de l'endothélium, le traversent et se transforment en macrophages puis en cellules spumeuses. L'endothélium normal a les capacités d'inhiber l'adhésion des monocytes circulants, le recrutement des monocytes circulants passe donc par une étape de « dysfonction » et/ou « d'activation » endothéliale. Cette activation qui conduit à l'expression à la surface endothéliale de molécules d'adhésion dépend largement, au moins au début, de la présence de LDL-oxydées dans l'intima (par la suite, elle sera aussi entretenue par les cytokines inflammatoires exprimées par les cellules de la plaque). Ces molécules d'adhésion (VCAM-

1 : vascular cell adhesion molecule ou ICAM-1 : intercellular adhesion molecule) ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes. Un certain nombre de monocytes circulants peuvent ainsi adhérer à la surface de l'endothélium. Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage. Ces étapes sont sous l'influence de divers facteurs : le MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) nécessaire au passage des monocytes entre les cellules endothéliales, le M-CSF (monocyte-colony stimulating factor) nécessaire à la différenciation des monocytes en macrophages et à leur prolifération. Les macrophages alors présents dans l'espace sous endothélial jouent un rôle clef dans de nombreuses étapes de l'athérosclérose (production de cytokines inflammatoires, de métalloprotéinases, etc.). Dans un premier temps, un certain nombre d'entre-eux se transforment en cellules spumeuses en captant les LDL-oxydées, cette captation se fait par l'intermédiaire de récepteurs « scavengers ». Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, ceux-ci vont y entraîner une réaction inflammatoire chronique qui sera d'une importance capitale pour la croissance de la plaque (véritable phénomène d'auto-amplification). Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui augmentent l'activation endothéliale, favorisent l'adhésion de nouveaux monocytes ainsi que leur passage entre les jonctions endothéliales.

Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis aussi extracellulaires : à ce stade, ils se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux. La plaque athéroscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape fibromusculaire qui « isole » le centre lipidique de la lumière artérielle. La chape fibreuse est composée de cellules musculaires lisses et de protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). Les cellules musculaires lisses proviennent de la média, elles migrent à travers la limitante élastique interne vers l'intima où elles prolifèrent sous l'influence de facteurs de croissance tels que le PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Cette réaction de croissance est tributaire d'un changement de phénotype des cellules musculaires lisses (transition d'un phénotype différencié « contractile » vers un phénotype dédifférencié « sécrétoire »). L'intégrité de la chape fibreuse est un élément déterminant de la stabilité des plaques d'athérosclérose.

Evolution

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se déroule sur de nombreuses années. Au terme de cette évolution, la plaque atteint un stade où son expression clinique sous la forme de

manifestations ischémiques est plus fréquente. Pour qu'une plaque d'athérosclérose entraîne des manifestations ischémiques chroniques, il faut habituellement qu'elle soit responsable d'une sténose réduisant la lumière artérielle de plus de 50% en diamètre par rapport à un segment sain adjacent.

La gravité de l'athérosclérose tient essentiellement au risque permanent d'accident aigu qui fait intervenir un processus thrombotique. L'origine de l'accident aigu est pratiquement toujours un phénomène mécanique : rupture ou érosion de plaque. La rupture se situe au niveau de la chape fibreuse et met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du centre lipidique, la conséquence qui en découle est un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de la coagulation). Assez souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque mais simplement une érosion qui met en contact le sang avec l'espace sous-endothélial, les conséquences en terme de thrombose sont similaires.

2. Etiologies

De nombreuses causes peuvent être responsables de dyslipidémie. Il convient de les rechercher avant de conclure à une dyslipidémie primaire. En effet, les médicaments hypolipémiants sont inutiles dans les dyslipidémies secondaires et seul le traitement étiologique est efficace.

On distingue dans les dyslipidémies secondaires :

- les dyslipidémies iatrogènes : corticoïdes, contraception oestro-progestative, diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants non cardiosélectifs, rétinoïdes, immunosuppresseurs, antirétroviraux, antipsychotiques de deuxième génération

- les dyslipidémies secondaires à une pathologie : hypothyroïdie, diabète de type II, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, cholestase hépatique, syndrome métabolique, anorexie mentale.

Il existe deux classifications permettant de distinguer les différentes dyslipidémies primitives. L'OMS a proposé en 1970 une classification des dyslipidémies d'après les travaux de O.S. Frederickson qui repose sur les données de l'électrophorèse des lipoprotéines plasmatiques et comprend six phénotypes. La classification française simplifiée de De Gennes reprend ces phénotypes et distingue trois grands types.

Selon de DE GENNES	Selon FREDRICKSON (et OMS)	Sérum à jeun	Lipoprotéines augmentées	Lipides plasmatiques	Formes	Fréquence parmi les dyslipidémies
Hypercholestérolémie essentielle	II a	Clair	LDL	CT + LDL + TG normaux ou un peu + CT/TG >2,5 HDL normal ou -	- Polygénique - Familiale : - hyper majeure : CT 6 à 12g/L avant 10 ans - majeure familiale : CT 4 à 6g/L à l'âge adulte - mineure familiale : CT 2,6 à 4g/L	10%
Hyperlipidémies mixtes	II b	Clair ou opalescent	VLDL + LDL	CT, LDL et TG + CT/TG <2,5 HDL -	- Forme majeure	40%
	III	Opalescent	IDL		- Forme mineure	< 1%
Hypertriglycéridémies	IV	Lactescent	VLDL	TG + CT normal ou + HDL - TG/CT >2,5	- Endogène : - glucidodépendante - alcoolodépendante - pléthorodépendante	48%
	I	Clair ou lactescent + surnageant	Chylomicrons		- Exogène (dépend des graisses)	<1%
	V (I+IV)		Chylomicrons + VLDL		- Endogène + exogène	2%

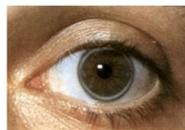
Tableau 1 – Classification des dyslipidémies primitives

➤ les hypercholestérolémies essentielles (type de Iia de Frederickson)

Cette pathologie est due à une mutation des récepteurs du LDL-cholestérol qui entraîne une baisse d'élimination du LDL-c et donc une élévation isolée du LDL-c plasmatique (et donc du CT). Elle se traduit cliniquement par des arcs cornéens, xanthomes tendineux (tendon d'Achille, tendons extenseurs des doigts) ou xanthomatose éruptive (photographies ci-jointes).



Xanthome tendineux.



Arc cornéen.



Xanthélasma.



Xanthomatose éruptive

L'hypercholestérolémie essentielle est responsable d'une athéromatose importante, elle se doit d'être reconnue et dépistée compte tenue de ses conséquences cardiovasculaires : IDM prématuré.

Il existe deux modes de transmission génétique dans la forme primitive :

- le mode monogénique ou « hypercholestérolémie familiale »

Dans la forme homozygote, exceptionnelle (1/1 000 000), il existe un déficit complet en récepteurs, la concentration de LDL-c dépasse 4 g/l dès la naissance. Il existe une fréquente

infiltration athéromateuse de la partie initiale de l'aorte. Les complications coronaires peuvent survenir avant la fin de la première décennie et la majorité des patients décèdent avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement.

Dans la forme hétérozygote, fréquente (environ 1/500), 50 % des récepteurs sont fonctionnels, l'hypercholestérolémie est présente dès la petite enfance avec un LDL-c > 1,85 g/l en général. Le pronostic, directement lié à la concentration du cholestérol, est sévère. Les complications ischémiques surviennent chez les fumeurs dans les formes sévères dès l'âge de 30 ans. La moitié des hommes étaient victimes d'un infarctus à l'âge de 50 ans.

- le mode polygénique

Plus fréquentes (prévalence : environ 1%), ces formes sont la conséquence de l'interaction entre des facteurs génétiques affectant l'absorption intestinale du cholestérol, la synthèse des acides biliaires ou du cholestérol, la synthèse ou le catabolisme des LDL et des facteurs environnementaux (alimentation riche en acides gras saturés et en cholestérol). Elles répondent, souvent, bien aux mesures diététiques.

Dans les formes secondaires, l'hypothyroïdie et la cholestase hépatique sont pourvoyeurs d'hypercholestérolémie essentielle.

➤ les hypertriglycéridémies prédominantes (types I, IV et V de Frederickson)

Le type I et le type V constituent les hyperlipidémies de la voie exogène du métabolisme des lipoprotéines. Les hypertriglycéridémies se caractérisent cliniquement par un syndrome d'hyperchylomicronémie apparaissant parfois dès l'enfance : xanthomatose éruptive, lipémie rétinienne, hépatosplénomégalie, douleurs post-prandiales. Leur caractère athérogène est débattu mais la principale complication est la pancréatite aiguë. Biologiquement, le type I se caractérise par un sérum clair avec présence de chylomicrons (CM) dans le plasma après 12 h de jeûne, des TG augmentés > 15 g/l, un rapport TG/CT > 2,5 g/l, tandis que le type IV se caractérise par un sérum lactescent avec présence de VLDL, CT et LDL-c normaux, HDL-c diminué. Le type V quant à lui se caractérise par un sérum lactescent avec anneau crémeux et présence de CM + VLDL dans le plasma après 12 h de jeûne, des TG augmentés, un ratio TG/CT augmenté et des HDLc diminués.

Il existe deux étiologies aux hypertriglycéridémies prédominantes de type I et V :

- primitive (rare) : transmission généralement sous un mode autosomique récessif responsable d'une mutation de la LPL elle-même ou de ses co-activateurs apo CII/apo AV et entraînant une diminution de l'activité de la LPL dans le plasma

- secondaire : intrication d'une étiologie de dyslipidémie secondaire et de facteurs de susceptibilité génétique plus ou moins marqués (mutation hétérozygote ou polymorphismes

facilitant la survenue d'une hypertriglycéridémie) ou décompensation transitoire d'autres dyslipidémies primitives (dysbétalipoprotéïnémie et hyperlipidémie familiale combinée).

Ainsi la majorité des phénotypes V sont le fait de plusieurs facteurs (souvent plus de 3) : une dyslipidémie primitive et, une ou plusieurs causes de dyslipidémies secondaires (obésité abdominale, consommation d'alcool, diabète de type 2, corticothérapie, prise d'oestrogènes, grossesse, ...). Ces facteurs favorisants expliquent le passage d'un phénotype IIB ou IV à un phénotype V.

L'hypertriglycéridémie prédominante de type IV est :

- primitive (0.2 à 0.3%) : augmentation de la production de grosses VLDL riches en triglycérides par le foie liée à une anomalie du métabolisme des acides biliaires. Elle s'exprime en fonction de circonstances favorisantes (obésité, insulino-résistance, alimentation riche en glucides ou consommation d'alcool)

- secondaire : surproduction de triglycérides par le foie et/ou déficit du catabolisme des VLDL par diabète déséquilibré (surtout de type 2), obésité abdominale, alcool, médicaments, ...

➤ les hyperlipidémies mixtes (types IIb et III de Frederickson) :

Le cholestérol et les triglycérides sont augmentés dans des proportions équivalentes avec un sérum opalescent.

Le type IIb est une dyslipidémie fréquente qui touche 1 à 2% de la population adulte. Les dépôts extravasculaires de cholestérol sont moins fréquents que dans le type IIa (arcs cornéens). Dans la forme primitive ou hyperlipidémie familiale combinée, on suspecte une transmission oligogénique entraînant une augmentation de la production d'apoB100 par le foie. Dans la forme secondaire, le type IIb est très lié au syndrome métabolique mais peut aussi être induit par une hypothyroïdie ou un syndrome néphrotique. Le type IIb est à haut risque cardiovasculaire et très dépendant des mesures diététiques.

Le type III, aussi appelé dysbétalipoprotéïnémie familiale, correspond à une mutation de transmission autosomique récessive du gène codant pour l'apolipoprotéine E responsable d'une diminution de l'affinité des VLDL ou des chylomicrons pour les récepteurs apoE, d'où un ralentissement de leur catabolisme hépatique. Cette pathologie plus rare touche 1 individu sur 10 000 et donne des dépôts extravasculaires de cholestérol également moins fréquents que dans le type IIa (xanthomes des plis palmaires pathognomoniques et xanthomes tubéreux). Le type III est également à haut risque cardiovasculaire, et très dépendant des mesures diététiques.

3. Diagnostic

Facteurs de risques cardiovasculaires à rechercher

D'après l'Afssaps, les facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie à rechercher à l'interrogatoire sont (2) :

- l'âge :
 - homme de 50 ans ou plus ;
 - femme de 60 ans ou plus ;
- les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
- un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans ;
- une hypertension artérielle permanente traitée ou non ;
- un diabète de type 2 traité ou non ;
- HDL-cholestérol $< 0,40$ g/L (1,0 mmol/L).

À l'inverse, il existe un facteur protecteur, conduisant à soustraire « un risque » au score de niveau de risque :

- HDL-cholestérol $\geq 0,60$ g/L (1,5 mmol/L).

Evaluation du risque cardiovasculaire

L'hypercholestérolémie constitue avec l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle, un des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose générant des maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques...), celles-ci étant la deuxième cause de mortalité en France avec encore 150 000 décès en 2008 (3). Ces facteurs de risque sont induits notamment par les facteurs de risque comportementaux que sont la sédentarité, une alimentation déséquilibrée, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool ainsi que le stress.

Le risque cardiovasculaire est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement cardiovasculaire sur une période donnée (ex. : à 5 ans, à 10 ans).

Le risque cardiovasculaire est évalué à l'aide de l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) établi par l'ESC (European Society of Cardiology) (4). Celui-ci estime le risque

d'événement cardiovasculaire fatal à dix ans, en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), de la pression artérielle systolique, du cholestérol total, du statut tabagique et de la concentration en HDL-cholestérol. Il existe deux types de tables d'évaluation du risque, l'une pour les pays européens à bas risque, l'autre pour les pays à haut risque, établies à partir d'un calibrage par rapport aux statistiques de mortalité de chaque pays. La France se situe dans le groupe des pays à bas risque cardiovasculaire (Annexe 1).

Il existe également une version électronique interactive de SCORE permettant la prise en compte de la concentration de HDL-C et qui effectue une estimation plus précise du risque (logiciel HEARTSCORE). Un score tenant compte de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'âge, du sexe et du tabagisme peut être calculé dans la version électronique. Il peut servir à donner une première évaluation du risque, mais ne doit pas être utilisé en remplacement d'une évaluation du risque plus complète par le SCORE complet.

Quatre niveaux de risque cardio-vasculaire sont ainsi définis : faible, modéré, élevé, très élevé.

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5% ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE ≥ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)

Tableau 2 – Niveaux de risque cardio-vasculaire

Particularités du patient jeune :

Chez les sujets de moins de 40 ans avec facteurs de risque élevés, le risque absolu estimé par SCORE est faible alors que le risque relatif est élevé (4). Des tables spécifiques permettent d'estimer le risque relatif chez ces sujets par rapport aux sujets sans facteurs de risque, et non pas le pourcentage de risque (Annexe 2).

De plus, l'âge cardiovasculaire d'un sujet avec plusieurs facteurs de risque correspond à l'âge d'un sujet avec le même risque absolu mais sans facteurs de risque (5). Les tables de risque relatif et la notion d'âge cardiovasculaire ne sont pas une aide à la décision d'un traitement médicamenteux mais permettent d'informer en particulier les sujets jeunes sur le risque cardiovasculaire et les modifications nécessaires du mode de vie.

Particularités du patient âgé :

L'âge avancé est souvent le facteur principal d'augmentation du RCV. Cela peut entraîner un sur-traitement d'individus âgés à bas risque. En l'absence d'outil évalué chez les patients de plus de 65 ans, il est recommandé de considérer avec ces patients l'existence de facteurs de risque, de comorbidités, les effets indésirables potentiels, les bénéfices attendus du traitement, la présence d'une fragilité et le choix du patient.

Indications d'un bilan lipidique

D'après le rapport d'élaboration de l'HAS de février 2017 (6), une exploration lipidique est recommandée :

- dans le cadre d'une évaluation du RCV global chez les hommes âgés de plus de 40 ans et les femmes à partir de 50 ans ou ménopausées.

- lors d'une prescription d'une contraception hormonale œstroprogestative (pilule, patch, anneau). Une glycémie à jeun doit y être associée.

Indépendamment de l'âge, les éléments suivants incitent à réaliser une évaluation du RCV global comprenant une exploration d'une anomalie lipidique :

- maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire) ;
- hypertension artérielle ;
- diabète ;
- tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;
- IMC ≥ 30 kg/m² ou tour de taille > 94 cm chez l'homme (> 90 pour les Asiatiques), > 80 cm chez la femme ;
- insuffisance rénale chronique modérée à sévère ;
- antécédent familial de maladie cardio-vasculaire précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin,
- antécédent familial de dyslipidémie ;
- maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique.

Modalités de réalisation d'un bilan lipidique

Le bilan lipidique doit être fait après 12 heures de jeûne. En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable. Le bilan en première intention doit consister en une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comportant la détermination des concentrations

du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-C par la formule de Friedewald, si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/L (4,6 mmol/L) :

- LDL-cholestérol (g/L) = cholestérol total (g/L) – HDL-cholestérol (g/L) – triglycérides (g/L) ÷ 5 ;

- LDL-cholestérol (mmol/L) = cholestérol total (mmol/L) – HDL-cholestérol (mmol/L) – triglycérides (mmol/L) ÷ 2,2.

En l'absence d'un changement des habitudes alimentaires ou d'une intervention médicamenteuse spécifique, d'un événement cardiovasculaire ou d'une augmentation du poids, la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les cinq ans n'est pas justifiée. En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage au-delà de 80 ans n'est pas justifiée d'après les recommandations de l'AFSSAPS de mars 2005 (2), confirmées par le rapport d'élaboration de l'HAS de février 2017 (6).

Examens complémentaires

Par conséquent, en cas de dyslipidémie avérée, un bilan minimal doit être réalisé pour éliminer une dyslipidémie secondaire et connaître les facteurs de risque associés :

- une glycémie à jeun à la recherche d'un diabète
- un dosage de l'HbA1c en cas de diabète connu pour apprécier l'importance du déséquilibre glycémique
- une créatininémie et une protéinurie, ou bandelette urinaire à la recherche d'un syndrome néphrotique, ou d'une insuffisance rénale
- un bilan hépatique avec transaminases, gamma-GT et phosphatases alcalines à la recherche d'une cholestase
- un dosage de la TSH-us à la recherche d'une hypothyroïdie.

4. Prise en charge thérapeutique d'après les recommandations HAS 2017

Objectifs et stratégies thérapeutiques

Par souci de clarté, chez les patients de 40 à 65 ans, les objectifs thérapeutiques ont des valeurs équivalentes aux seuils d'intervention thérapeutique (6). L'objectif est d'obtenir et maintenir une concentration de LDL-C en dessous du seuil d'intervention thérapeutique. La stratégie thérapeutique varie en fonction du risque cardio-vasculaire et de la concentration en LDL-C.

En première intention, une modification du mode de vie est recommandée lorsque le LDL-c est supérieur à l'objectif, seule lorsque le risque est faible ou modéré, ou associée au traitement hypolipémiant lorsque le risque est élevé ou très élevé.

En deuxième intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois d'une intervention de première intention bien suivie par le patient, un traitement hypolipémiant sera instauré ou intensifié selon le niveau de risque.

Les interventions recommandées sont présentées dans le tableau suivant :

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

Tableau 3 – Interventions thérapeutiques recommandées en fonction du RCV

Outre l'hypercholestérolémie, les autres facteurs de RCV modifiables doivent être pris en charge : tabagisme, hypertension artérielle, diabète, obésité, etc.

Les hyperlipidémies secondaires (hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, cholestase, etc.) ou iatrogènes (corticoïdes, contraception œstroprogestative, rétinoïdes, antirétroviraux, etc.) ne doivent pas donner lieu à des prescriptions d'hypolipémiants, sans traiter la maladie causale ou arrêter le traitement responsable, dans la mesure du possible.

Particularités du sujet âgé

Quel que soit l'âge, des conseils diététiques et l'activité physique sont à promouvoir.

En prévention primaire :

- chez les sujets de 65 à 80 ans, l'instauration d'un traitement par statine est recommandée si nécessaire, comme chez les patients plus jeunes ;

- chez les sujets de plus de 80 ans, en l'absence de données, l'instauration d'un traitement n'est pas recommandée. Cependant, certains critères tels que le cumul des facteurs de RCV et l'absence de pathologie grave réduisant l'espérance de vie permettent la poursuite du traitement lorsqu'il est bien toléré ;

- il est recommandé d'avoir une discussion avec ces patients qui pourraient être traités en prévention primaire sur les risques et les bénéfices du traitement par statine afin qu'ils puissent prendre une décision au sujet de la prise de statines sur le long terme ;

En prévention secondaire, les règles générales de prise en charge s'appliquent hormis fragilité majeure ou espérance de vie limitée.

Mesures non médicamenteuses

Les modifications du mode de vie sont recommandées pour chaque patient, quel que soit son risque cardio-vasculaire, lorsque le LDL-C est supérieur à l'objectif fixé pour chaque niveau de risque. Elles s'appuient sur une démarche d'éducation thérapeutique.

Une prise en charge diététique adaptée, visant à modifier les habitudes alimentaires, et associée à la pratique d'une activité physique régulière, renforce un traitement médicamenteux lorsqu'il est indiqué.

Les conseils sur l'hygiène de vie doivent être individualisés pour tous les sujets et renforcés pour les patients à RCV élevé ou très élevé.

Il est indispensable d'arrêter de fumer et de ne pas s'exposer au tabac.

Prise en charge diététique

Les conseils diététiques doivent tenir compte des habitudes alimentaires des patients. Ils ont deux objectifs :

- participer à la réduction du risque cardio-vasculaire, indépendamment du profil lipidique

- contribuer à l'amélioration du profil lipidique.

La démarche diététique sera poursuivie même si l'objectif thérapeutique est atteint. La négociation d'objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient, est la clé du succès et de la pérennisation du nouvel équilibre alimentaire. Ainsi, il convient d'éviter les régimes trop restrictifs conduisant à des déséquilibres alimentaires et à des troubles des conduites alimentaires.

► Participer à la réduction du risque cardio-vasculaire :

- Il est recommandé d'encourager une alimentation de type méditerranéen, qui diminue fortement le risque cardio-vasculaire.

- La consommation de poisson est bénéfique 2 ou 3 fois par semaine, dont une fois au moins du poisson gras.

- Les aliments riches en polyphénols (fruits, légumes, thé, cacao, huile d'olive vierge et huiles non raffinées, soja) sont bénéfiques (5 fruits et légumes par jour, pour une quantité totale journalière de 400 g).

- Les aliments riches en vitamines et en caroténoïdes à « effet antioxydant » sont bénéfiques (fruits, légumes, huiles végétales).

- Il est recommandé de réduire les apports en sel, mais en évitant le régime désodé strict.

► Contribuer à l'amélioration du profil lipidique :

En cas d'hypercholestérolémie isolée [TG < 1,5 g/L (1,7 mmol/L) et LDL-C > valeur cible selon le RCV], il est recommandé de :

- réduire les excès d'acides gras saturés d'origine animale (produits carnés, fromage, beurre, etc.) ou végétale (huile de palme, palmiste, coprah, etc.) et les acides gras issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses (viennoiseries, pâtisseries, biscuits) ;
- privilégier les acides gras insaturés d'origine animale (volaille, etc.) et végétale source d'acides gras oméga-9 (huile d'olive), oméga -6 et oméga-3 (huile de colza, soja, noix, etc., margarines avec oméga-9, 6 et 3) ;
- accroître la consommation des aliments source de fibres alimentaires (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes, etc.) et principalement de fibres solubles (pectines, bêta-glucanes de l'avoine et de l'orge).

► Points particuliers :

- Il n'est pas recommandé de donner des conseils alimentaires restrictifs chez la personne âgée au-delà de 80 ans car ils favorisent le risque de dénutrition.
- Les aliments enrichis en phytostérols exercent un effet hypocholestérolémiant mais n'ont pas fait leurs preuves sur le risque cardio-vasculaire.
- Les produits laitiers ne sont pas associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire.
- La viande rouge est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire indépendamment de son apport en acides gras saturés : sa consommation doit donc être modérée.
- Les apports en cholestérol alimentaire (abats, foie, œuf, etc.) ne sont pas associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire mais doivent être modérés (< 300 mg/j) car ils augmentent modérément le cholestérol total et le LDL-C.
- La consommation d'alcool (vin, bière, etc.) doit être fortement découragée.

Activité physique

Il est recommandé de lutter contre la sédentarité, de promouvoir l'activité physique et encourager l'activité sportive. Tous les patients, indépendamment de leurs antécédents, leur âge, ou leur niveau d'activité, devraient être encouragés à augmenter progressivement leur niveau d'activité. L'activité physique est recommandée pour la population entière (excepté contre-indication due à une maladie).

Il est recommandé que les adultes pratiquent un exercice physique régulier pendant au moins 30 min la plupart des jours de la semaine (comme la marche rapide), pour cumuler au moins

150 min par semaine d'activités d'intensité modérée, ou 75 min d'activités aérobies d'intensité élevée, ou une combinaison des deux, par périodes de 10 min ou plus afin de réduire le risque cardio-vasculaire. Les personnes ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire devraient consulter leur médecin avant d'envisager une activité physique intense. L'activité physique chez les coronariens est recommandée mais doit être encadrée par une surveillance spécifique (test d'effort, réadaptation cardio-vasculaire).

Education thérapeutique

Les actions suivantes sont recommandées pour améliorer l'adhésion du patient aux modifications du mode de vie :

- établir une bonne coopération avec le patient en s'inscrivant dans un processus d'éducation thérapeutique
- procéder à un diagnostic éducatif afin de répondre aux questions suivantes : ce qu'il a, ce qu'il fait, ce qu'il sait, ce qu'il croit, ce qu'il est, ce qu'il ressent, ce dont il a envie, ce qu'il peut
- savoir temporaliser les actions en fonction des priorités du patient
- s'appuyer sur l'entretien motivationnel pour accompagner le patient dans le changement
- impliquer d'autres experts au besoin.

Les actions suivantes sont recommandées pour favoriser l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux :

- impliquer le patient dans le traitement en tant que partenaire et entamer un dialogue avec lui
- appliquer des stratégies comportementales (systèmes de rappel, signaux, autosurveillance, retour d'informations, renforcement).

Mesures médicamenteuses

Les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie isolée, lorsque cela est justifié. Les statines recommandées (meilleur coût-efficacité) sont la simvastatine et l'atorvastatine mais une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance. Le choix de la dose de simvastatine ou d'atorvastatine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C du patient, du niveau initial du risque cardio-vasculaire et de l'objectif visé.

En cas d'objectif non atteint, il est recommandé d'intensifier le schéma thérapeutique (augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée, substitution par une statine plus puissante).

Si l'objectif cible n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, une association d'une statine avec l'ézétimibe est recommandée, ou en dernier lieu une association avec la cholestyramine.

En cas d'intolérance aux statines, il est recommandé d'utiliser l'ézétimibe, voire la cholestyramine.

Étant donné que les sujets âgés ont souvent des comorbidités et des capacités métaboliques altérées, il est recommandé de débiter un traitement hypolipémiant à faible dose, et d'adapter ensuite la posologie avec précaution pour atteindre des concentrations cibles de LDL-C identiques à celles des sujets jeunes.

Suivi de l'efficacité de la prise en charge

Il est recommandé d'évaluer régulièrement l'adhésion au traitement et aux conseils de mode de vie, la réponse thérapeutique au traitement par statine et sa tolérance.

Après avoir débuté la prise en charge, un bilan lipidique est recommandé dans un délai de 12 à 24 semaines pour les niveaux de RCV faible et modéré, et de 8 à 12 semaines pour les niveaux de RCV élevé et très élevé. Par la suite, un bilan lipidique est recommandé 8 à 12 semaines après chaque adaptation du traitement, jusqu'à obtention des valeurs cibles.

Un bilan lipidique est recommandé annuellement lorsque le patient a atteint la concentration de cholestérol cible. En cas de problème d'adhésion ou d'autre raison particulière, il peut être nécessaire de réaliser des bilans lipidiques plus rapprochés.

Il est également recommandé de prévoir une consultation médicale annuelle pour les patients traités par statine afin de discuter de l'adhésion au traitement et des changements du mode de vie, mais aussi afin d'aborder les autres facteurs de RCV.

Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante, il est recommandé de renforcer l'adhésion :

- aux modifications du mode de vie, quel que soit le RCV ;
- au traitement hypolipémiant s'il a été instauré.

L'intensification du traitement hypolipémiant est à envisager en cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une prise en charge (modifications du mode de vie et traitement hypolipémiant) bien suivie.

Suivi de la tolérance du traitement hypolipémiant

Il est recommandé d'informer les patients des effets indésirables des hypolipémiants dès l'instauration d'un traitement et de leur indiquer la conduite à tenir en cas de survenue de signes correspondants.

Les hypolipémiants exposent à des effets indésirables dose-dépendants : digestifs pour la cholestyramine, hépatiques et musculaires pour les fibrates, les statines et l'ézétimibe.

Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont également été observées sous ézétimibe seul ou associé à une statine.

Il est préconisé de rechercher l'apparition d'un diabète de novo chez les sujets traités par statine. Il est recommandé aux sujets développant un diabète de suivre les mesures hygiéno-diététiques et de continuer le traitement par statine pour réduire le RCV.

En cas de traitement par statine, il est nécessaire de renforcer les précautions chez les sujets âgés de plus de 75 ans, et chez les patients prenant des traitements concomitants modifiant le métabolisme des hypolipémiants ou prenant plusieurs médicaments.

La consommation de pamplemousse ou de son jus est déconseillée avec un traitement par simvastatine (risque de majoration des effets indésirables ou au contraire perte d'efficacité).

En cas d'effets indésirables avec un médicament hypolipémiant, en particulier une statine, il convient de discuter avec le patient des différentes stratégies possibles :

- arrêter la statine puis la réintroduire à la résolution des symptômes pour vérifier que ceux-ci sont liés à la statine ;
- réduire la dose ou remplacer par une autre statine de même intensité ;
- en l'absence d'amélioration de la tolérance, prescrire une statine d'intensité inférieure.

Il est recommandé de solliciter un avis spécialisé sur les options de traitement d'un patient à RCV élevé intolérant aux statines.

Surveillance des enzymes hépatiques

Il est recommandé de mesurer systématiquement les enzymes hépatiques (alanine-amino-transférase : ALAT et aspartate-amino-transférase : ASAT) chez les patients traités par hypolipémiant :

- avant le traitement ;
- 8 semaines après le début du traitement ou après toute augmentation de la posologie ;
- ensuite tous les ans si les enzymes hépatiques sont inférieures à trois fois la normale ($<3 \times N$).

Si les enzymes hépatiques sont élevées mais $<3 \times N$, il faut :

- poursuivre le traitement ;
- contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines.

Si les enzymes hépatiques sont supérieures ou égales à trois fois la normale, il faut :

- arrêter la statine ou réduire sa posologie ;

- contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines ;
- réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.

Surveillance des enzymes musculaires

Il n'est pas nécessaire de mesurer la créatine phosphokinase (CPK) chez les patients traités par hypolipémiant avant le début du traitement, sauf dans les situations à risque suivantes :

- douleurs musculaires préexistantes avec ou sans traitement (fibrate ou statine) ;
- insuffisance rénale modérée à sévère ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique ;
- abus d'alcool ;
- âge supérieur à 70 ans.

Dans ces cas, si le taux de CPK initial est supérieur à 5 fois la normale ($>5xN$), il est recommandé de ne pas instaurer de traitement médicamenteux et de contrôler de nouveau les enzymes musculaires.

Une surveillance régulière de la CPK n'est pas nécessaire, mais il est recommandé de vérifier la CPK si le patient développe une myalgie.

Il est recommandé de renforcer la vigilance relative à la myopathie et à l'augmentation du taux de CPK chez les patients à risque tels que : patients âgés, association statine/fibrate, traitement concomitant interférant, polymédication, insuffisance hépatique ou rénale.

Si la CPK est $>5xN$, il faut :

- envisager la possibilité d'une augmentation temporaire de la CPK pour d'autres raisons, telles que l'effort musculaire dans les 48 h précédentes ;
- arrêter le traitement puis contrôler fonction rénale et CPK toutes les 2 semaines ;
- envisager des causes secondaires de myopathie si le taux de CPK reste élevé.

Si la CPK est inférieure ou égale à 5 fois la normale, il faut continuer le traitement et doser la CPK régulièrement.

Prise en charge de la dyslipidémie mixte

La concentration de triglycérides considérée comme normale est $TG < 1,5 \text{ g/L}$ ($1,7 \text{ mmol/L}$). Les modifications du mode de vie précédemment décrites doivent être mises en œuvre (prise en charge diététique adaptée, associée à la pratique d'une activité physique régulière). En cas de dyslipidémie mixte [$TG \geq 1,5 \text{ g/L}$ ($1,7 \text{ mmol/L}$) et $LDL-c >$ valeur cible selon le RCV], il est recommandé en outre de :

- réduire l'apport calorique en cas d'excès de poids abdominal
- limiter particulièrement les aliments et boissons sucrés riches en glucides simples et de limiter les aliments d'index glycémique élevé (pain blanc, pomme de terre, etc.)
- consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng, etc.).

Dans la dyslipidémie mixte, l'objectif sur le LDL-c reste primordial car les TG sont généralement inférieurs à 5 g/L (5,6 mmol/L).

La stratégie thérapeutique de la dyslipidémie mixte est résumée dans le tableau 4.

Prise en charge de l'hypertriglycéridémie isolée

La concentration de triglycérides considérée comme normale est TG < 1,5 g/L (1,7 mmol/L). Chez les patients avec hypertriglycéridémie sévère [TG ≥ 5 g/L (5,6 mmol/L)], l'objectif principal du traitement est d'abaisser la concentration de triglycérides < 5 g/L pour réduire le risque de pancréatite.

Les interventions relatives au mode de vie sont l'essentiel de l'intervention thérapeutique.

En cas d'hypertriglycéridémie sévère [TG ≥ 5 g/L (5,6 mmol/L)], il est recommandé de :

- tester la sensibilité individuelle par la réalisation d'un test diagnostique d'abstinence de boissons alcoolisées sur 5 à 7 jours, puis aux glucides simples (glucose, fructose, saccharose, etc.) et complexes (pain, pomme de terre, etc.). En cas de négativité, il peut s'agir d'une sensibilité aux lipides qui peut justifier le recours aux triglycérides à chaîne moyenne après avis spécialisé

- consommer des poissons gras (sardine, maquereau, hareng, etc.), riches en acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque - EPA et acide docosahexaénoïque - DHA) ayant un effet hypotriglycéridémiant propre, ou compléter en EPA-DHA.

La stratégie thérapeutique de la l'hypertriglycéridémie isolée est résumée dans le tableau 4.

Hypertriglycéridémie modérée : 2 g/L (2,3 mmol/L) ≤ TG < 5 g/L (5,6 mmol/L)				Hypertriglycéridémie sévère : TG ≥ 5 g/L (5,6 mmol/L)				
non-HDL-C* ou LDL-C à l'objectif		non-HDL-C* ou LDL-C non à l'objectif		Prescription de fibrate				
		Prescription de statine		Si 2 < TG < 5 g/L		Si TG ≥ 5 g/L		
		Si objectif de non-HDL-C ou LDL-C atteint	Si objectif de non-HDL-C ou LDL-C non atteint	et non-HDL-C ou LDL-C à l'objectif	et non-HDL-C ou LDL-C non à l'objectif	et non-HDL-C à l'objectif	et non-HDL-C non à l'objectif	
Avec RCV faible à modéré : pas de traitement hypolipémiant	Avec RCV élevé à très élevé : prescription de fibrate	Avec HDL-C normal et RCV faible à modéré : maintien de la statine	Avec HDL-C bas** et RCV élevé à très élevé : association d'un fibrate	Association d'ézétimibe	Maintien du fibrate	Association d'une statine	Éventuelle association d'oméga-3	Association d'une statine

Tableau 4 - Stratégies thérapeutiques de la dyslipidémie mixte et de l'hypertriglycéridémie isolée

Les fibrates sont contre-indiqués pour des doses ≥ 40 mg de rosuvastatine. De plus, le gemfibrozil est contre-indiqué en association avec la simvastatine, et déconseillé avec les autres statines. Ils sont également contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique.

Prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote autosomique dominante se traduit par des concentrations de LDL-c souvent supérieures à 2,2 g/L (5,7 mmol/L), avec une grande variabilité [de 1,9 g/L (4,9 mmol/L) à 4,0 g/L (10,3 mmol/L)].

L'utilisation de l'outil SCORE n'est pas appropriée chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale, étant donné que leur risque est élevé depuis la naissance. Seul un faible nombre de patients atteints sont diagnostiqués comme tels.

Le diagnostic est évoqué en cas de :

- concentration élevée de LDL-C
- parents porteurs d'une hypercholestérolémie familiale
- dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux)
- accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Le diagnostic doit être suspecté lorsque le LDL-C est $\geq 1,9$ g/L (4,9 mmol/L) chez l'adulte et 1,6 g/L (4,1 mmol/L) chez l'enfant. Il est recommandé de confirmer le diagnostic par une analyse génétique.

Le dépistage en cascade (recherche de la maladie chez les apparentés d'un patient) de l'hypercholestérolémie familiale est recommandé chez les apparentés du premier degré de patients avec hypercholestérolémie familiale diagnostiquée.

Les objectifs thérapeutiques chez les patients jusqu'à 20 ans sont : LDL-C $< 1,3$ g/L (3,4 mmol/L). Au-delà de 20 ans, les objectifs thérapeutiques chez les patients à RCV élevé, très élevé ou en prévention secondaire sont identiques à ceux de l'hypercholestérolémie isolée.

Le traitement est identique à celui de l'hypercholestérolémie isolée.

En cas de résistance au traitement, il est recommandé de solliciter un avis spécialisé.

B. Les statines

Les statines constituent une famille thérapeutique qui agit en inhibant l'hydroxyméthylglutaryl (HMG) CoA réductase, une enzyme limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol. Cette inhibition stimule secondairement l'expression des récepteurs aux LDL, permettant leur entrée dans la cellule cible. Au niveau biologique, les statines

diminuent le cholestérol total, le LDL, les triglycérides, les VLDL et augmentent légèrement le HDL. Elles ont également un effet préventif sur les maladies cardiovasculaires et représentent les seuls traitements hypolipémiants à avoir montré un bénéfice sur la mortalité totale.

Les statines possèdent une tolérance satisfaisante au regard de leur intérêt clinique mais il est possible d'observer une toxicité au niveau musculaire et hépatique. Ce risque de toxicité peut être particulièrement augmenté par des interactions médicamenteuses, notamment avec des inhibiteurs des cytochromes P450. Une surveillance particulière est à réaliser concernant la fonction hépatique et la survenue d'effets indésirables musculaires. La prescription de ces médicaments doit être limitée aux strictes indications définies par l'AMM. En particulier, ces molécules ne sont pas indiquées dans l'hypertriglycéridémie.

Statines commercialisées en France

Les principales statines commercialisées en France sont :

- l'atorvastatine (Tahor® et génériques)
- la fluvastatine (Lescol®, Fractal® et génériques)
- la pravastatine (Elisor®, Vasten® et génériques)
- la rosuvastatine (Crestor® et génériques)
- la simvastatine (Zocor®, Lodales® et génériques)

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)

Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)

Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)

Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

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

Tableau 5 - Classification des statines en fonction de leur posologie et de l'intensité des effets d'après l'HAS 2017 (6)

Mécanisme d'action

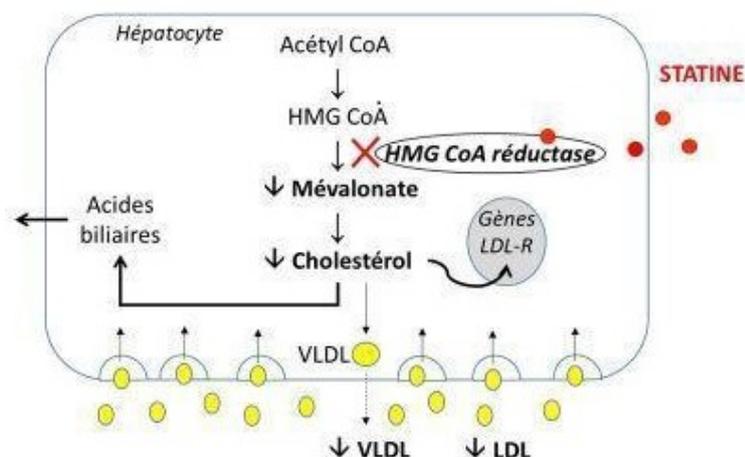


Figure 2 – Mécanisme d'action des statines

Les inhibiteurs de l'hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG Co A) réductase ou statines inhibent de façon compétitive l'activité de HMG-CoA réductase en se substituant à son substrat naturel, l'HMG CoA, au niveau du site catalytique de l'enzyme. L'HMG CoA réductase est l'enzyme permettant la transformation de l'HMG CoA en mévalonate, étape limitante de la synthèse du cholestérol par les cellules.

Les statines provoquent une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol en particulier dans les hépatocytes. Cette chute de concentration du cholestérol libre intra-hépatocytaire active les mécanismes moléculaires responsables de la sur-expression des récepteurs au LDL permettant l'augmentation de la capture des lipoprotéines athérogènes (LDL, IDL) par les hépatocytes. D'un point de vue biologique, il en résulte une réduction de la concentration plasmatique du LDL cholestérol. La diminution du LDL circulant contribue également à la diminution des VLDL probablement du fait de la suppression de la synthèse de l'apolipoprotéine B.

En plus de leur effet bénéfique sur la diminution du cholestérol, les statines agissent en diminuant l'inflammation et le stress oxydant et en exerçant une « up » régulation de l'activité de la NO synthase endothéliale. Ainsi, les statines améliorent les fonctions endothéliales et stabilisent la plaque athéromateuse.

Choix de la statine

La HAS a adopté en 2017 une position sur le choix de la statine ("Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge", HAS 2017) (6), sur la base de la fiche de Bon Usage des Médicaments « Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité » (HAS 2012) (7) et du rapport d'évaluation

médicoéconomique « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines » (HAS 2010) (8).

Le choix de la statine la mieux adaptée dépend :

- de son efficacité (sur critères cliniques et biologiques)
- de son efficacité (coût selon le taux de LDL recherché)
- du niveau de risque cardiovasculaire et des antécédents cardiovasculaires du patient.

Toutes les statines ayant montré une efficacité similaire sur la mortalité totale, le choix de la statine va donc dépendre de l'objectif de LDL-cholestérol et du niveau de risque du patient.

Niveau de risque (nombre de facteurs de risque ¹)	Objectif thérapeutique (LDL-C en g/L)	LDL-C initial (en g/L)	Pourcentage de baisse visé	Statine et dose (une prise par jour) les plus efficaces
0	≤ 2,20	> 2,20	< 20 %	Si une statine est jugée nécessaire : pravastatine 10 mg
1	≤ 1,90	> 1,90	< 20 %	
2	≤ 1,60	< 2,10	< 20 %	pravastatine 10 mg
		≥ 2,10	< 20 %	simvastatine 10 ou 20 mg ¹
3 ou plus	≤ 1,30	≥ 1,4 et ≤ 1,6	< 20 %	pravastatine 10 mg
		≥ 1,7 et ≤ 1,9	20 à 35 %	simvastatine 10 ou 20 mg ¹
		≥ 2,0 et ≤ 2,2	35 à 40 %	simvastatine 40 mg ou atorvastatine 10 mg ² ou rosuvastatine 5 mg ²
		≥ 2,3	> 40 %	rosuvastatine 20 mg ou atorvastatine 80 mg

¹ Selon la baisse recherchée ; ² si la simvastatine est inadaptée.

Tableau 6. Choix de la statine selon le niveau de risque cardiovasculaire (CV) du patient, le HDL initial et la baisse de LDL visée (rapport HAS 2017)

Pharmacodynamie

Effets sur les lipides plasmatiques

- Diminution du LDL-cholestérol de 20% à 50%. L'effet hypocholestérolémiant des statines est plus puissant que celui des fibrates.
- Diminution modérée et inconstamment significative des triglycérides de 10 à 15%. L'effet de diminution des triglycérides est moins important que celui des fibrates (30 à 45%). Cet effet est d'autant plus marqué qu'il existe une hypertriglycéridémie initiale et que la posologie est élevée.
- Augmentation modeste des lipoprotéines de haute densité (HDL) qui dépasse rarement 5%. Cet effet est, dans la plupart des études, non significatif et moins marqué que celui obtenu avec les fibrates (15 à 20%).

Effets sur la prévention cardio-vasculaire

L'ensemble des études cliniques réalisées (9) (10) (11) (12) montre que pour la population sélectionnée dans ces essais, les statines sont efficaces pour réduire la survenue d'événements coronariens, aussi bien en prévention secondaire que primaire. La diminution du risque de complications coronariennes est liée à la dose de statines (les fortes doses sont plus efficaces pour réduire le risque cardiovasculaire) et probablement en raison de la baisse plus importante du LDL-cholestérol (cette hypothèse est confortée par les résultats de l'étude IMPROVE-IT avec l'ezetimibe (13), qui suggèrent que la baisse du LDL-cholestérol en dessous de la cible de 0,7 g/L permet de diminuer significativement le risque cardiovasculaire et que cet effet est indépendant du mécanisme d'action des hypolipémiants). Globalement, l'efficacité des statines apparaît dépendre plus du niveau de risque cardiovasculaire que de l'importance des perturbations lipidiques. Des études cliniques ont établi qu'il est important de faire baisser le LDL cholestérol même pour des hypercholestérolémies modérées. L'étude HPS a été plus loin, puisqu'elle a montré qu'en cas de risque cardiovasculaire élevé, une statine peut avoir une efficacité de prévention même pour des taux jugés normaux de cholestérol et de HDL cholestérol (12). En revanche, concernant la prévention des accidents vasculaires cérébraux, le bénéfice de l'utilisation des statines n'est pas clairement corrélé à leur activité sur la baisse du cholestérol (9).

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des statines sont variables d'une molécule à l'autre.

Caractéristiques PK		Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Absorption	Prodrogue	non	non	non	non	oui
	Fraction absorbée (%)	30	98	35	20	60-85
	Tmax (h)	2-4	0,5-1,5	1-1,5	3-5	1,3-2,4
	Biodisponibilité (%)	12	10-35	17	75	<5
Distribution	Liaison aux protéines (%)	≥98	≥99	50	90	95
	Lipophilie	lipophile	lipophile	Hydrophile	Hydrophile	lipophile
Métabolisme		CYP3A4	CYP2C9	absence	CYP2C9	CYP3A4
Elimination	Demi-vie (h)	11-30	0,5-2,3	1-3	20	2-3
	% urine	2	5	30	10	13
	% fèces	70	90	70	90	60

Tableau 7 - Récapitulatif des données pharmacocinétiques concernant les 5 statines commercialisées en France (14) (15)

On peut toutefois retenir que :

- la biodisponibilité de certaines statines (pravastatine, fluvastatine et atorvastatine) peut être modifiée par la prise alimentaire sans répercussion évidente sur la baisse des taux de LDL-cholestérol

- les statines métabolisées par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (atorvastatine et simvastatine) sont les plus impliquées dans des interactions médicamenteuses, en particulier avec les inhibiteurs de ce cytochrome

- la fluvastatine et la rosuvastatine, principalement métabolisées par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) et la pravastatine non métabolisée au niveau hépatique présentent un moindre risque d'interactions médicamenteuses

- les statines étant principalement éliminées par sécrétion biliaire, l'insuffisance hépatique augmente considérablement les concentrations plasmatiques des statines

En revanche, pour cette même raison, les statines ne nécessitent pas d'ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale chronique modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère, il faudra toutefois préférer l'utilisation de l'atorvastatine et la fluvastatine dont l'élimination est quasiment exclusivement hépatique.

Interactions médicamenteuses

La simvastatine et l'atorvastatine, métabolisées par le CYP3A4 sont les molécules pour lesquelles le risque d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 est le plus élevé. La fluvastatine et la rosuvastatine métabolisées par le CYP2C9 présentent un potentiel d'interactions médicamenteuses bien inférieur. Le premier passage hépatique de la pravastatine ne fait pas intervenir de CYP, son potentiel d'interactions médicamenteuses est plus faible.

	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Itraconazole	3	1	NS	1.3	19
Erythromycine	1.3			1	6.2
Diltiazem			1		5
Vérapamil					4.6
Amiodarone					?
Ciclosporine	6	1.9	1		3
Ritonavir	1.8		0.5		30
Jus de pamplemousse	2.5		1		16
Sont contre-indiqués				Ciclosporine	Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Erythromycine Clarithromycine Télithromycine Inhibiteurs de protéases du VIH (tels que nelfinavir) Bocéprévir Télaprévir Néfazodone Ciclosporine Danazol Gemfibrozil

Tableau 8 - Interactions médicamenteuses avec les statines. Les résultats sont exprimés en ratio d'aire sous la courbe des concentrations (AUC) de statines en présence d'inhibiteur / AUC en l'absence d'inhibiteur (16)

Comme avec les fibrates, l'association de certaines statines génère des interactions avec les anticoagulants oraux avec risque d'augmentation de leur effet anticoagulant et donc du risque hémorragique.

A coté des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, au cours desquelles les concentrations en statines sont augmentées, il est indispensable de signaler les interactions pharmacodynamiques (association de 2 molécules possédant le même profil de toxicité). L'association de 2 agents hypolipémiants myotoxiques (statine-fibrate), pourtant déconseillée, potentialise le risque de survenue d'évènement indésirable d'origine musculaire (ainsi qu'hépatique).

La survenue de myopathie est principalement favorisée par des posologies élevées, des interactions médicamenteuses, mais également des pathologies associées. L'hypothyroïdie dont le tableau clinique comprend des myopathies favorise incontestablement l'élévation des CPK chez les patients traités par statines. Il en est de même pour l'insuffisance rénale, l'alcoolisme, des infections virales et des déficits enzymatiques congénitaux affectant le muscle.

Précautions d'emploi

L'instauration d'un traitement par statine doit se faire après confirmation de la dyslipidémie malgré un régime et une hygiène de vie adaptée. Une statine est alors prescrite associée à des mesures d'accompagnements telles qu'une activité physique et un régime alimentaire adapté.

Dans des situations particulières (insuffisance rénale, antécédents de maladies musculaires génétiques, antécédents personnels de toxicité musculaire lors d'un traitement par statine ou fibrate, abus d'alcool, hypothyroïdie, patients âgés > 70 ans), les CPK doivent être mesurées avant de débuter un traitement et le rapport bénéfice/risque doit être bien évalué. Il est recommandé de demander aux patients de signaler toute douleur musculaire inexplicée, crampe ou faiblesse musculaire, lors de l'instauration du traitement. Un bilan biologique hépatique doit être réalisé avant le début du traitement. La prise du traitement doit préférentiellement avoir lieu le soir car l'HMG-CoA Réductase est plus active la nuit. Le risque d'interactions médicamenteuses est à prendre en compte. La prescription de statines avec des anticoagulants oraux nécessite des contrôles plus fréquents de l'INR, du fait de l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Effets indésirables

Effets musculaires : ils se caractérisent par des troubles musculaires, à type de myalgies, de fatigue musculaire ou de crampes. Ces effets concernent 7 à 25% des patients selon les études. Des myalgies plus graves et une faiblesse musculaire avec une augmentation des CPK sériques ont été rapportées. Rarement, une rhabdomyolyse sévère et une myoglobulinurie conduisant à une insuffisance rénale se sont produites. Ces effets ont entraîné le retrait du marché de la cérivastatine suite à la survenue d'une cinquantaine de décès.

Effets hépatiques : des élévations modérées des transaminases, à l'instauration du traitement, et le plus souvent transitoires ont été observées, mais la survenue d'une hépatite symptomatique demeure rare. Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la normale doit conduire à l'arrêt du traitement puis sa réintroduction progressive lorsque celles-ci sont revenues à une valeur normale.

Atteintes nerveuses périphériques : des cas isolés de polyneuropathies (sensitives, sensitivo-motrices) et d'arthralgies ont été rapportés. En principe, les symptômes s'améliorent à l'arrêt du traitement.

Effets gastro-intestinaux : de rares effets bénins et transitoires peuvent survenir à type de constipation ou de nausées.

Diabète : une étude observationnelle finlandaise parue dans *Diabetologia* relève une hausse du risque de diabète sous statine en population générale masculine. Henna Cederberg de l'hôpital universitaire de Kuopio (Finlande) et ses collègues ont évalué le risque de diabète sous statine dans la cohorte METSIM qui s'est intéressée au syndrome métabolique chez les hommes. Sur les 8.749 participants, 2.142 étaient sous statine et 625 ont développé un diabète. Le fait d'être sous statine doublait le risque de diabète de manière significative, par diminution de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion d'insuline. Après ajustement vis-à-vis de différentes variables (âge, indice de masse corporelle, tour de taille, activité physique, tabagisme, consommation d'alcool, antécédents familiaux de diabète, traitement par diurétiques ou bêta-bloquants), le sur-risque de développer un diabète de type 2 restait élevé : +46% (17).

Surveillance

Un bilan biologique hépatique doit être réalisé avant le début du traitement, puis 12 semaines après son instauration ou avant une augmentation de la dose, ainsi qu'en cas de signes ou de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique. En cas d'élévation des transaminases, une surveillance s'impose jusqu'à résolution de l'anomalie. En cas d'augmentation persistante au delà de 3 fois la limite supérieure à la normale, il est nécessaire d'interrompre le traitement.

Le contrôle de l'effet du médicament doit être réalisé par la réalisation de bilans lipidiques réguliers.

Si des symptômes musculaires apparaissent alors qu'un patient est sous traitement par statines, un dosage de CPK doit être effectué ; si le taux de CPK est significativement élevé (>5 fois la limite supérieure à la normale), le traitement doit être interrompu. En principe, les signes musculaires disparaissent totalement après l'arrêt définitif d'un traitement par statine.

C. Etudes disponibles sur les statines chez les patients de plus de 75 ans

A ce jour, il existe peu d'étude portant spécifiquement sur l'indication et l'efficacité des statines en prévention primaire chez les patients de plus 75 ans. En revanche, en prévention secondaire, il est communément admis de traiter les patients par statines.

De nombreux essais ont été réalisés concernant ces statines mais seulement un concerne la population âgée : il s'agit de l'étude PROSPER.

PROSPER (18) est une étude randomisée et contrôlée contre placebo, portant sur 5.804 individus (2.804 hommes et 3.000 femmes), âgés à l'admission de 70 à 82 ans, et sélectionnés parce qu'ils présentaient des antécédents ou des facteurs de risque d'affections

cardio-vasculaires. Leur cholestérol total de départ était de 155-350 mg/dl. Par randomisation, ces sujets reçurent soit 40 mg de pravastatine par jour, soit un placebo. Le suivi moyen fut de 3,2 années. La comparaison primaire portait sur un critère d'évaluation composite incluant les décès d'origine coronarienne, les infarctus non létaux et les accidents vasculaires cérébraux, fatals ou non. La pravastatine abaissa le taux de cholestérol LDL de 34% et réduisit de 15 % (IC 95 % : 3 à 26%) l'incidence du critère d'évaluation primaire ($p=0,014$). En analysant ce dernier, il apparut que la fréquence combinée des décès d'origine coronarienne et des infarctus non létaux était significativement abaissée (-19%, $p=0,006$). La mortalité d'origine coronarienne tomba de 24% ($p=0,043$). Aucun bénéfice ne fut, par contre, observé sur l'incidence des accidents cérébro-vasculaires, mais la fréquence des accidents ischémiques transitoires fut réduite (-25 %) mais de façon non significative ($p=0,051$). La pravastatine n'eut aucun effet sur les fonctions cognitives ou l'invalidité. Les cas de nouveaux cancers furent plus fréquents parmi les individus sous pravastatine (+ 25 %; $p=0,020$). Il est possible, cependant, que cette différence soit le seul fait du hasard puisque l'incorporation de ces données dans une méta-analyse réunissant les différentes études relatives à la pravastatine ou aux statines en général ne révéla aucun accroissement du risque cancéreux (19).

Une autre étude incluant des patients âgés a porté sur l'indication et l'efficacité d'une statine en prévention primaire : l'étude JUPITER (20). L'objectif primaire de l'étude JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) a été de tester l'effet de 20 mg de rosuvastatine vs placebo chez des sujets sains, avec un taux de LDL cholestérol < 130 mg/dL et un taux de CRP > 2 mg/L. L'essai a inclus 17 802 patients indemnes de problème cardiovasculaire (hommes > 50 ans et femmes > 60 ans), ayant les critères biologiques définis ci-dessus. Le critère primaire de jugement était composite, associant décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, revascularisation artérielle ou hospitalisation pour angor instable. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un excès d'événements dans le groupe placebo, avec une médiane de suivi qui était à 1,9 année (maximum 5 ans). La rosuvastatine réduit le taux de LDL cholestérol de 50 % et le taux de CRP de 37 %. Le taux de réduction des événements était en faveur de la rosuvastatine, 0,77 % pour 100 patients/an vs 1,36 % pour le groupe placebo (HR = 0,56, IC 95 % = 0,46-0,69, $p < 0,00001$). Cet effet bénéfique a été retrouvé sur la mortalité toutes causes, 1 % vs 1,25 % (HR = 0,80, IC 95 % = 0,67-0,97, $p = 0,02$). Cet effet positif se retrouve de façon concordante dans toutes les analyses en sous-groupes. Il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des myopathies sous rosuvastatine. L'incidence de cancers était plus importante dans le groupe placebo (58) contre 35 dans le groupe traité ($p = 0,02$). Il est observé une différence significative de diabète déclaré par le médecin traitant chez les

patients sous rosuvastatine : 270 cas de diabète rapportés dans le groupe traité contre 216 dans le groupe placebo ($p = 0,01$).

En prévention secondaire, il n'existe qu'une seule méta-analyse chez le sujet âgé sur la recherche du bénéfice des statines en prévention sur la mortalité, réalisée chez les patients coronariens. Il s'agit de la méta-analyse d'AFILALO parue dans le Journal of The American College of Cardiology (JACC) en 2008 (21). Cette étude reprenait les critères d'inclusion de l'étude PROSPER, avec un âge minimal de 65 ans et un suivi minimal de 6 mois, et une pathologie coronarienne documentée. Ont été retenus 9 essais cliniques pour un total de 19569 patients âgés de 65 à 92 ans, suivis pendant 4,9 années. Après 5 ans sous statine, on observait une réduction relative de la mortalité toutes causes de 22%, de la mortalité coronarienne de 30%, d'infarctus du myocarde non-fatals de 26%, du risque d'AVC de 25%, avec un nombre de sujets à traiter pendant 5 ans pour sauver une vie de 28 patients.

Les recommandations françaises sont de plus en plus discutées et une nouvelle étude est en cours à l'échelle nationale (étude SAGA = Statines Au Grand Age) et devrait aboutir à de nouvelles recommandations par l'HAS.

L'objectif principal de ce travail est un état des lieux sur les attitudes thérapeutiques des médecins généralistes picards concernant la prescription de statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans.

Les objectifs secondaires de ce travail sont d'identifier les motifs d'arrêt ou de non prescription d'un traitement par statine chez les patients de plus de 75 ans et de rechercher des différences entre les attitudes thérapeutiques des médecins généralistes picards.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive transversale visant à analyser les attitudes thérapeutiques des médecins généralistes picards concernant les statines chez le sujet de plus de 75 ans.

B. Critères d'inclusion

Etaient inclus les médecins généralistes de Picardie, installé ou remplaçant, de tout âge et de tout lieu d'exercice, susceptibles de prescrire des statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans.

C. Réalisation

Cette étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire destiné aux médecins généralistes de Picardie. Ce questionnaire a été soit envoyé par mail grâce à une liste de contact établie et via le site docs.google.com, soit remplie directement par les médecins généralistes lors de rencontres dans des maisons de santé lors de remplacements ou stages.

D. Recueil des données

A l'aide d'un questionnaire anonyme comprenant une première partie descriptive du prescripteur puis 14 questions fermées sur l'attitude thérapeutique du médecin généraliste envers les statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans dans un premier temps puis les motifs d'arrêt ou de non prescription des statines dans un deuxième temps (Annexe 3). Le recueil des questionnaires a eu lieu du 16/10/2017 au 18/05/2018.

Les questionnaires reçus en double n'ont pas été inclus.

E. Analyse

A la réception des questionnaires, les données ont été regroupées sur le logiciel LibreOffice. Dans un premier temps, chaque item a été analysé avec calcul du pourcentage. Dans un deuxième temps, nous avons effectué des analyses croisées à l'aide du test du Chi2 lorsque les

effectifs étaient supérieurs à 5, sinon à l'aide du test exact de Fisher, afin de rechercher des différences significatives entre les praticiens généralistes picards. Le seuil de significativité était $p < 0.05$. Les analyses statistiques comparatives ont été réalisées via le site <https://biostatgv.sentiweb.fr/>.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population étudiée

Au total, 116 médecins généralistes picards ont répondu à cette enquête (85 questionnaires informatiques et 31 questionnaires papiers).

Sexe

Parmi les généralistes inclus, on comptait 64 hommes (55.2%) et 52 femmes (44.8%).

Age

L'âge moyen des généralistes inclus était de 44 ans (écart-type 13.2 ans).

En distinguant trois catégories d'âge, les moins de 35 ans représentaient 41 médecins (35.3%), les 35-55 ans comprenaient 45 médecins (38.8%) et les plus de 55 ans comprenaient 27 médecins (23.3%). L'âge était inconnu pour 3 médecins (2.6%).

Modalités d'exercice

Parmi les 116 généralistes, 81 étaient installés (69.8%) et 27 étaient remplaçants (23.3%). 8 médecins généralistes exerçaient en hospitalier (6.9%).

La moyenne d'âge des remplaçants était de 32 ans, des installés de 49 ans et des hospitaliers de 34 ans.

Durée d'exercice

61 médecins généralistes exerçaient depuis moins de 10 ans (52.6%) tandis que 11 exerçaient depuis plus de 10 ans (9.5%) et 44 depuis plus de 20 ans (37.9%).

Lieu d'exercice

Dans cette étude, 40 médecins généralistes exerçaient en milieu urbain (34.5%) tandis que 30 considéraient qu'ils pratiquaient en milieu rural (25.9%) et 46 en milieu semi-rural (39.6%).

B. Attitudes thérapeutiques

Parmi les 116 médecins généralistes picards ayant répondu à cette enquête,

- 78 (soit 67.2%) initiaient un traitement par statine devant une hypercholestérolémie après ajustement des facteurs de risques cardiovasculaires et échec du régime diététique en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans
- 73 (soit 62.9%) poursuivaient un traitement par statine devant une hypercholestérolémie après ajustement des facteurs de risques cardiovasculaires et échec du régime diététique en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans
- 28 (soit 24.1%) faisaient appel à un spécialiste afin d'initier un traitement par statine en prévention primaire chez un patient de plus 75 ans
- 33 (soit 28.4%) faisaient appel à un spécialiste afin de poursuivre un traitement par statine en prévention primaire chez un patient de plus 75 ans

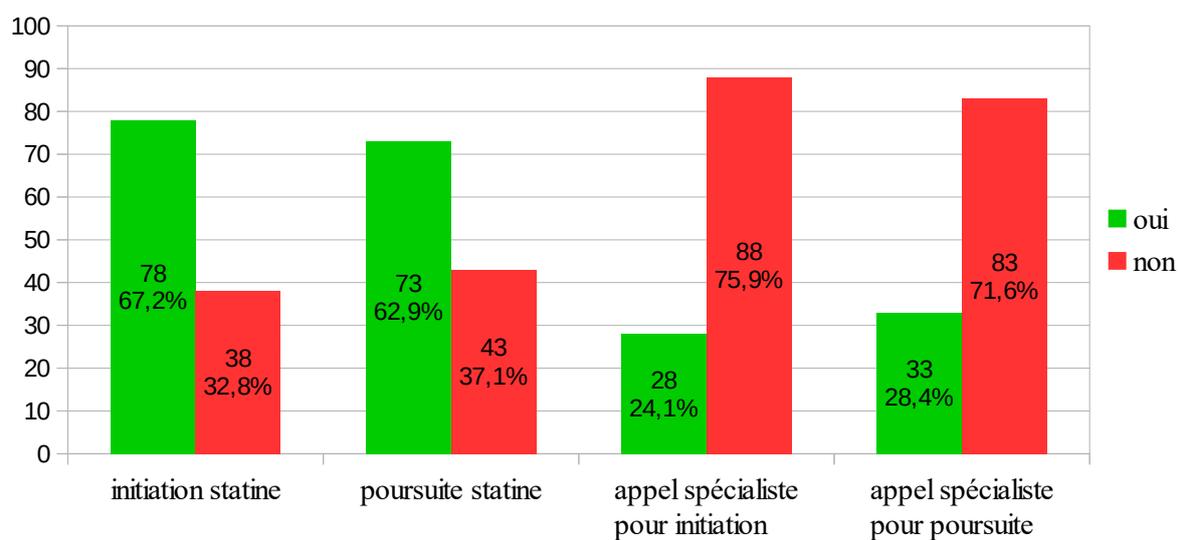


Figure 3 – Attitudes thérapeutiques des médecins généralistes picards

Parmi les 38 médecins généralistes qui n'initiaient pas de statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans, 21 poursuivent la prescription initiale soit 55.3%.

Parmi les 78 médecins généralistes qui initiaient une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans, 52 poursuivent la prescription soit 66.7%.

Parmi les 28 médecins généralistes faisant appel à un spécialiste pour initier un traitement par statine en prévention primaire chez les plus de 75 ans, 27 (soit 96.4%) prétendaient avoir recours au cardiologue.

Viennent ensuite :

- le neurologue pour 4 généralistes (14.3%)
- le gériatre pour 2 généralistes (7.1%)
- l'endocrinologue pour 2 généralistes (7.1%)
- l'angiologue pour 1 généraliste (3.6%)

Parmi les 33 médecins généralistes faisant appel à un spécialiste pour poursuivre un traitement par statine en prévention primaire chez les plus de 75 ans, 28 (soit 84.9%) prétendaient avoir recours au cardiologue.

Viennent ensuite :

- le gériatre pour 9 généralistes (27.3%)
- le neurologue pour 5 généralistes (15.2%)
- l'endocrinologue pour 4 généralistes (12.1%)
- l'angiologue pour 1 généraliste (3%)

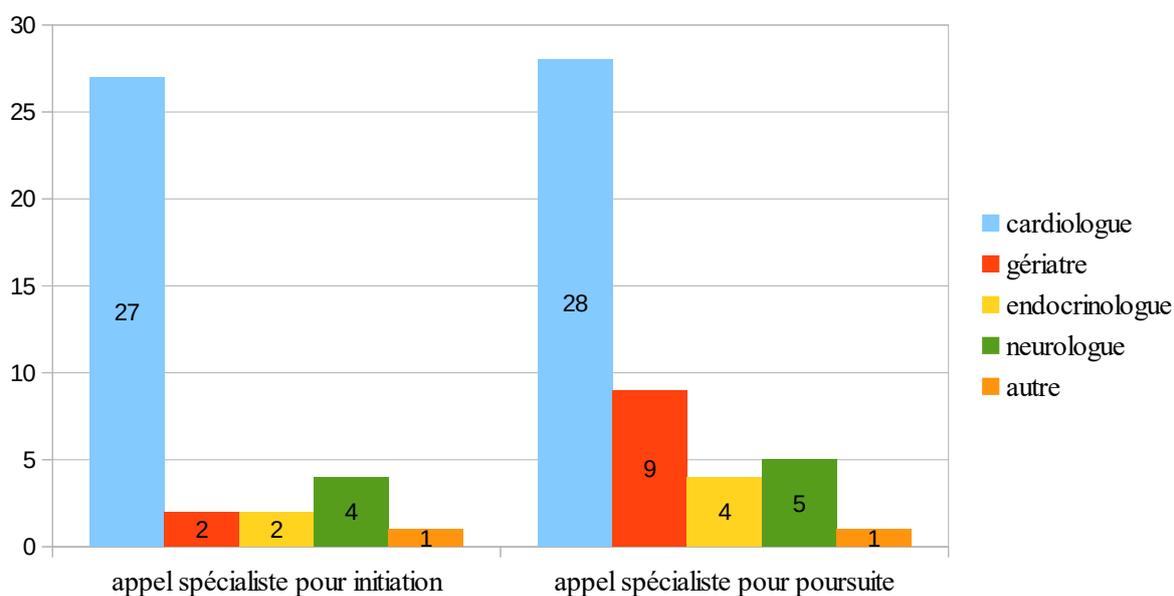


Figure 4 – Spécialistes sollicités lors de la prescription

C. Motifs d'arrêt ou de non-prescription

Pour les médecins généralistes ayant répondu au questionnaire, les motifs d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans étaient :

- le service médical rendu (SMR) insuffisamment prouvé pour 75 d'entre eux (soit 64.7%)
- la toilette de l'ordonnance chez un patient en bon état général (BEG) pour 74 d'entre eux (soit 63.8%)
- la toilette de l'ordonnance chez un patient en mauvais état général (MEG) pour 102 d'entre eux (soit 87.9%)
- la non observance du traitement pour 90 d'entre eux (soit 77.6%)
- le risque d'effets secondaires (ES) pour 68 d'entre eux (soit 58.6%)
- la présence d'effets secondaires (ES) pour 107 d'entre eux (soit 92.2%)
- le coût du traitement pour 13 d'entre eux (soit 11.2%)
- la présence de troubles (tb) cognitifs chez un patient autonome pour 49 d'entre eux (soit 42.2%)
- la présence de troubles (tb) cognitifs chez un patient dépendant pour 81 d'entre eux (soit 69.8%)
- la présence de comorbidité(s) importantes pour 72 d'entre eux (soit 62.1%)
- un état général (EG) altéré pour 98 d'entre eux (soit 84.5%)
- l'âge supérieur à 80 ans pour 5 d'entre eux (soit 4.3%)
- l'amélioration du bilan sous statine pour 2 d'entre eux (soit 1.7%)

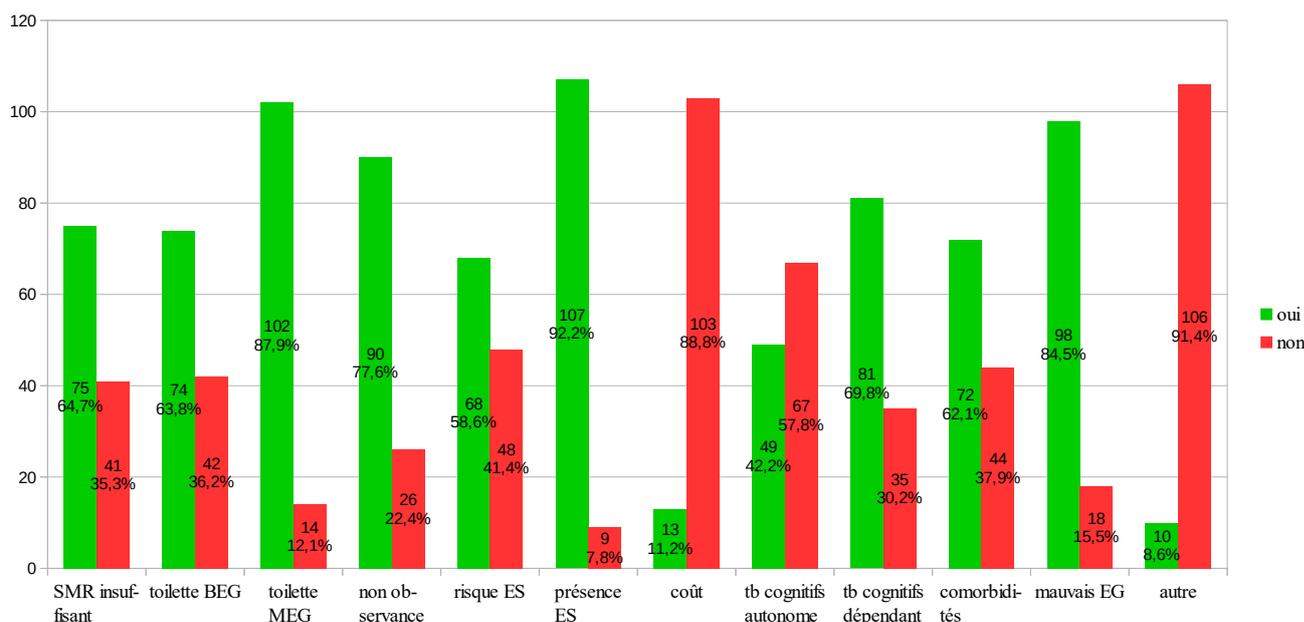


Figure 5 – Motifs d'arrêt ou de non-prescription

D. Analyses croisées

Initiation des statines

Les médecins remplaçants initiaient plus de statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans que les médecins installés ou hospitaliers (88.9%, 24/27) ($p < 0.05$). Il n'existait pas de différence significative concernant le sexe, l'âge, la durée ou le lieu d'exercice.

	oui	non	total	p
hommes	43 (67,2%)	21 (32,8%)	64	0,989
femmes	35 (67,3%)	17 (32,7%)	52	
<35 ans	30 (73,2%)	11 (26,8%)	41	0,383
35-55 ans	29 (64,5%)	16 (35,6%)	45	
> 55 ans	16 (59,3%)	11 (40,7%)	27	
installé	49 (60,5%)	32 (39,5%)	81	0,024
remplaçant	24 (88,9%)	3 (11,1%)	27	
autre	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8	
-10 ans	43 (70,5%)	18 (29,5%)	61	0,568
+10 ans	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11	
+20 ans	29 (65,9%)	15 (34,1%)	44	
urbain	28 (70,0%)	12 (30,0%)	40	0,474
semi-rural	28 (60,9%)	18 (39,1%)	46	
rural	22 (73,3%)	8 (26,7%)	30	

Poursuite des statines

Les hommes poursuivaient plus de statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans que les femmes (71.9%, 46/64) ($p < 0.05$). Il n'existait pas de différence significative concernant l'âge, le statut, la durée ou le lieu d'exercice.

	oui	non	total	p
hommes	46 (71,9%)	18 (28,1%)	64	0,027
femmes	27 (51,9%)	25 (48,1%)	52	
< 35 ans	28 (68,3%)	13 (31,7%)	41	0,511
35-55 ans	26 (57,8%)	19 (42,2%)	45	
> 55 ans	18 (66,7%)	9 (33,3%)	27	
installé	53 (65,4%)	28 (34,6%)	81	0,655
remplaçant	15 (55,6%)	12 (44,4%)	27	
autre	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8	
-10 ans	40 (65,6%)	21 (34,4%)	61	0,756
+10 ans	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11	
+20 ans	27 (61,4%)	17 (38,6%)	44	
urbain	22 (55,0%)	18 (45%)	40	0,377
semi-rural	32 (69,6%)	14 (30,4%)	46	
rural	19 (63,3%)	11 (36,7%)	30	

Appel d'un spécialiste

Il n'existait pas de différence significative concernant le recours à un autre spécialiste afin d'initier ou de poursuivre un traitement par statine en prévention primaire chez un patient de plus 75 ans entre les différents sous-groupes.

Service médical rendu insuffisant

Les médecins exerçant en milieu urbain considéraient plus le service médical rendu insuffisamment prouvé des statines en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (80%, 32/40) ($p < 0.05$). Il n'existait pas de différence significative concernant l'âge, le sexe, le statut ou la durée d'exercice.

	oui	non	total	p
hommes	38 (59,4%)	26 (40,6%)	64	0,187
femmes	37 (71,2%)	15 (28,8%)	52	
< 35 ans	25 (61,0%)	16 (39,0%)	41	0,573
35-55 ans	30 (66,7%)	15 (33,3%)	45	
> 55 ans	17 (63,0%)	10 (37,0%)	27	
installé	54 (66,7%)	27 (33,3%)	81	0,628
remplaçant	17 (63,0%)	10 (37,0%)	27	
autre	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8	
-10 ans	39 (63,9%)	22 (36,1%)	61	0,689
+10 ans	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11	
+20 ans	30 (68,1%)	14 (31,9%)	44	
urbain	32 (80,0%)	8 (20,0%)	40	0,038
semi-rural	27 (58,7%)	19 (41,3%)	46	
rural	16 (53,3%)	14 (46,7%)	30	

Toilette de l'ordonnance chez un patient en bon état général

Il n'existait pas de différence significative concernant la toilette de l'ordonnance chez un patient en bon état général comme motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus 75 ans entre les différents sous-groupes.

Toilette de l'ordonnance chez un patient en mauvais état général

Les médecins avec une expérience inférieure à 10 ans et supérieure à 20 ans considéraient plus la toilette de l'ordonnance chez un patient en mauvais état général comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription que les médecins avec une expérience entre 10 et 20 ans (63.6%, 7/11) ($p < 0.05$).

Même constat pour les médecins exerçant en milieu semi-rural (97.8%, 45/46) ($p < 0.05$).

Il n'existait pas de différence significative concernant le sexe, l'âge ou le statut.

	oui	non	total	p
hommes	55 (85,9%)	9 (14,1%)	64	0,465
femmes	47 (90,4%)	5 (9,6%)	52	
< 35 ans	38 (92,7%)	3 (7,3%)	41	0,492
35-55 ans	39 (86,7%)	6 (13,3%)	45	
> 55 ans	23 (85,2%)	4 (14,8%)	27	
installé	72 (88,9%)	9 (11,1%)	81	0,329
remplaçant	22 (81,5%)	5 (18,5%)	27	
autre	8 (100%)	0 (0%)	8	
-10 ans	56 (91,8%)	5 (8,2%)	61	0,03
+10 ans	7 (63,6%)	4 (36,4%)	11	
+20 ans	39 (88,6%)	5 (11,4%)	44	
urbain	32 (80,0%)	8 (20,0%)	40	0,027
semi-rural	45 (97,8%)	1 (2,2%)	46	
rural	25 (83,3%)	5 (16,7%)	30	

Non observance

Il n'existait pas de différence significative concernant la non observance du traitement comme motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus 75 ans entre les différents sous-groupes.

Risque effets secondaires

Les médecins avec une expérience comprise entre 10 et 20 ans considéraient plus le risque de survenue d'effets secondaires sous traitement par statine chez un patient de plus de 75 ans comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (90.9%, 10/11) ($p < 0.05$). Il n'existait pas de différence significative concernant le sexe, l'âge, le statut ou le lieu d'exercice.

	oui	non	total	p
hommes	38 (59,4%)	26 (40,6%)	64	0,855
femmes	30 (57,7%)	22 (42,3%)	52	
< 35 ans	18 (43,9%)	23 (56,1%)	41	0,129
35-55 ans	30 (66,7%)	15 (33,3%)	45	
> 55 ans	18 (66,7%)	9 (33,3%)	27	
installé	52 (64,2%)	29 (35,8%)	81	0,098
remplaçant	11 (40,7%)	16 (59,3%)	27	
autre	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8	
-10 ans	29 (47,5%)	32 (52,5%)	61	0,012
+10 ans	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11	
+20 ans	29 (65,9%)	15 (34,1%)	44	
urbain	27 (67,5%)	13 (32,5%)	40	0,316
semi-rural	26 (56,5%)	20 (43,5%)	46	
rural	15 (50,0%)	15 (50,0%)	30	

Présence effets secondaires

Les femmes considéraient plus la présence d'effets secondaires sous traitement par statine chez un patient de plus de 75 ans comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (98.1%, 51/52) ($p < 0.05$). Il n'existait pas de différence significative concernant l'âge, le statut, la durée ou le lieu d'exercice.

	oui	non	total	p
hommes	56 (87,5%)	8 (12,5%)	64	0,034
femmes	51 (98,1%)	1 (1,9%)	52	
< 35 ans	40 (97,6%)	1 (2,4%)	41	0,28
35-55 ans	39 (86,7%)	6 (13,3%)	45	
> 55 ans	25 (92,6%)	2 (7,4%)	27	
installé	75 (92,6%)	6 (7,4%)	81	0,874
remplaçant	25 (92,6%)	2 (7,4%)	27	
autre	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8	
-10 ans	56 (91,8%)	5 (8,2%)	61	0,952
+10 ans	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11	
+20 ans	41 (93,2%)	3 (6,8%)	44	
urbain	36 (90%)	4 (10%)	40	0,56
semi-rural	42 (91,3%)	4 (8,7%)	46	
rural	29 (96,7%)	1 (3,3%)	30	

Coût du traitement

Les médecins exerçant en milieu semi-rural ou rural considéraient plus le coût du traitement comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans (9/46 soit 19.6% des médecins semi-ruraux et 4/30 soit 13.3% des médecins ruraux contre 0% des médecins urbains) ($p < 0.05$). Il n'existait pas de différence significative concernant le sexe, l'âge le statut ou la durée d'exercice.

	oui	non	total	p
hommes	9 (14,1%)	55 (85,9%)	64	0,279
femmes	4 (7,7%)	48 (92,3%)	52	
< 35 ans	2 (4,9%)	39 (95,1%)	41	0,084
35-55 ans	4 (8,9%)	41 (91,1%)	45	
> 55 ans	6 (22,2%)	21 (77,8%)	27	
installé	11 (13,6%)	70 (86,4%)	81	0,368
remplaçant	1 (3,7%)	26 (96,3%)	27	
autre	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8	
-10 ans	4 (6,6%)	57 (93,4%)	61	0,172
+10 ans	1 (9,1%)	10 (90,9%)	11	
+20 ans	8 (18,2%)	36 (81,8%)	44	
urbain	0 (0%)	40 (100%)	40	0,015
semi-rural	9 (19,6%)	37 (80,4%)	46	
rural	4 (13,3%)	26 (86,7%)	30	

Troubles cognitifs chez un patient autonome

Il n'existait pas de différence significative concernant la présence de troubles cognitifs chez un patient autonome comme motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus 75 ans entre les différents sous-groupes.

Troubles cognitifs chez un patient dépendant

Il n'existait pas de différence significative concernant la présence de troubles cognitifs chez un patient dépendant comme motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus 75 ans entre les différents sous-groupes.

Présence de comorbidités

Les médecins âgés de plus de 55 ans considéraient plus la présence de comorbidités comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans (81.5%, 22/27) ($p < 0.05$). Il n'existait pas de différence significative concernant le sexe, le statut, la durée ou le lieu d'exercice.

	oui	non	total	p
hommes	40 (62,5%)	24 (37,5%)	64	0,915
femmes	32 (61,5%)	20 (38,5%)	52	
< 35 ans	24 (58,5%)	17 (41,5%)	41	0,034
35-55 ans	23 (51,1%)	22 (48,9%)	45	
> 55 ans	22 (81,5%)	5 (18,5%)	27	
installé	51 (63,0%)	30 (37%)	81	0,942
remplaçant	16 (59,3%)	11 (40,7%)	27	
autre	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8	
-10 ans	34 (55,7%)	27 (44,3%)	61	0,18
+10 ans	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11	
+20 ans	32 (72,7%)	12 (27,3%)	44	
urbain	25 (62,5%)	15 (37,5%)	40	0,466
semi-rural	31 (67,4%)	15 (32,6%)	46	
rural	16 (53,3%)	14 (46,7%)	30	

Mauvais état général

Les médecins installés et hospitaliers considéraient plus le mauvais état général comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (71/81 soit 87.7% des installés et 8/8 soit 100% des hospitaliers contre 19/27 soit 70.4% des remplaçants) ($p < 0.05$). Il n'existait pas de différence significative concernant le sexe, l'âge, la durée ou le lieu d'exercice.

	oui	non	total	p
hommes	53 (82,8%)	11 (17,2%)	64	0,581
femmes	45 (86,5%)	7 (13,5%)	52	
< 35 ans	33 (80,5%)	8 (19,5%)	41	0,461
35-55 ans	37 (82,2%)	8 (17,8%)	45	
> 55 ans	25 (92,6%)	2 (7,4%)	27	
installé	71 (87,7%)	10 (12,3%)	81	0,045
remplaçant	19 (70,4%)	8 (29,6%)	27	
autre	8 (100%)	0 (0%)	8	
-10 ans	48 (78,7%)	13 (21,3%)	61	0,125
+10 ans	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11	
+20 ans	41 (93,2%)	3 (6,8%)	44	
urbain	32 (80,0%)	8 (20,0%)	40	0,519
semi-rural	39 (84,8%)	7 (15,2%)	46	
rural	27 (90,0%)	3 (10,0%)	30	

IV. DISCUSSION

A. Matériel et méthode

Le choix d'une étude épidémiologique transversale paraît adapté ici, devant l'intérêt de mesurer le taux de prescription d'un médicament dans une population particulière à un instant *t*. De même, interroger les médecins généralistes paraît être un bon choix car ils constituent les médecins de première ligne chez la personne âgée et dans la population générale. Le choix de ne pas intégrer de critère de non-inclusion dans l'exercice des généralistes a permis une analyse entre les différents sous-groupes. Il aurait peut-être été intéressant de comparer l'attitude thérapeutique des médecins généralistes avec la pratique des gériatres.

Sur le recrutement, on peut évoquer un biais. Nous n'avons pas réalisé de tirage au sort pour l'envoi des questionnaires aux médecins généralistes picards. Les questionnaires ont été envoyés par mails grâce à une liste de médecins généralistes picards établie de manière non officielle. Les questionnaires ont également été envoyés par mail via le Département de Médecine Générale de l'UPJV Amiens permettant la réponse de 8 maîtres de stage ambulatoire (7%). Les questionnaires ont également été remplis lors de rencontres directes avec des médecins généralistes picards lors de stage ambulatoire ou remplacements libéraux dans des maisons médicales. Ainsi, ce chiffre de 7% est légèrement sous-estimé.

Selon le dernier atlas de démographie médicale de 2015 établi par le Conseil Régional de l'Ordre des Médecins (22), la Picardie recense 2110 médecins généralistes ayant une activité libérale ou mixte. Nous avons donc obtenu une réponse d'un peu plus de 5% de l'effectif total des médecins généralistes picards. Ce résultat aurait pu être amélioré par des relances.

Par conséquent, en l'absence d'échantillonnage, les résultats retrouvés dans cette étude ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des médecins généralistes picards.

Concernant le questionnaire, sa construction simple permettait une réponse rapide à des questions fermées et répondait clairement aux objectifs fixés. On peut cependant regretter de ne pas avoir ajouté dans la partie descriptive un item exercice seul ou en cabinet, un item participation à des Formations Médicales Continues (FMC) ou non et un item département Somme/Oise/Aisne. Ces trois items auraient été intéressants pour l'analyse en sous-groupe.

La définition d'urbain, ou plutôt d'unité urbaine, est la suivante : « une commune ou un ensemble de communes présentant une zone de bâti continu (pas de coupure de plus de 200m entre deux constructions) qui compte au moins 2 000 habitants » et tout ce qui n'est pas

urbain est rural (23). Ainsi les définitions officielles ne citent pas une troisième zone « semi-rurale ». Nous avons fait le choix ici de laisser l'appréciation de la localisation aux médecins interrogés, sans définition dans le questionnaire. On peut donc sur cet item retrouver un biais d'interprétation qui reste minime.

On peut également retrouver un biais d'interprétation concernant le terme « toilette de l'ordonnance ». En effet, lorsque nous avons fait remplir ce questionnaire papier directement aux médecins généralistes, nous nous sommes rendu compte que certains généralistes âgés ne saisissaient pas bien la définition de ce terme, plutôt connu chez les gériatres ou les jeunes médecins.

Pour l'analyse en sous-groupes, certaines catégories avaient des effectifs inférieurs à 5 donc un test Chi2 non représentatif et aucune significativité sur les résultats. Nous avons donc utilisé le test de Fisher pour les effectifs inférieurs à 5 afin de tirer des conclusions sur les résultats.

B. Résultats

Population

La population retrouvée divergeait de la population de référence correspondant à l'ensemble des médecins généralistes picards (22), où les hommes représentaient 66 % des effectifs avec une moyenne d'âge qui se situait à 53 ans. 29% des effectifs étaient des médecins de 60 ans ou plus et 12,8% ont 40 ans ou moins.

Notre population retrouvait 55% d'hommes contre 66% en Picardie. On retrouvait également une population plus jeune avec 35% des interrogés de moins de 35 ans contre seulement 12,8% en population générale de moins de 40 ans, et 23% des interrogés de plus de 55 ans contre 29% de plus de 60 ans dans la population référence. La moyenne d'âge de notre population était donc plus jeune : 44 ans contre 53 ans dans la population de référence. Cette différence s'explique par plusieurs facteurs comme la frilosité des praticiens à laisser leur adresse mail plutôt chez les praticiens de plus de 50 ans, alors que les plus jeunes ont moins de réticence à la donner. Ensuite, on peut imaginer que la génération des moins de 35 ans a plus de facilité avec l'outil informatique et a donc répondu plus facilement au questionnaire en ligne. On peut enfin imaginer une motivation plus accrue par la proximité de son propre travail de thèse de ces praticiens de moins de 35 ans, qui répondent donc plus aisément.

Il n'existe pas de données officielles concernant le nombre de médecins généralistes remplaçants picards. Cependant, si on déduit des 2110 médecins de l'effectif global (22) les 1542 médecins généralistes picards installés recensés sur le site annuaire.sante.ameli.fr (24), il

reste 568 médecins généralistes comprenant remplaçants et hospitaliers, soit 26.9% de l'effectif total. Avec ses 23.3% de remplaçants, notre population se rapproche donc de la population de référence.

En revanche, il n'existe aucune donnée concernant l'effectif des médecins généralistes picards exerçant en milieu hospitalier ou mixte. Cependant, dans notre étude, l'effectif des médecins hospitaliers (8/116) paraît trop faible pour tirer des conclusions concernant cette catégorie.

Concernant la durée et le lieu d'exercice, il n'existe pas de recensement officiel. Ces données ne pourront donc pas être comparées à notre population. Cependant, nous retrouvons une population jeune, comme déjà cité précédemment : 52.6% de l'effectif avec un exercice depuis moins de 10 ans. Le faible nombre de médecins avec une expérience entre 10 et 20 ans (11/116 soit 9.5%) attire l'attention sur le fait de ne pas tirer de conclusions trop attentive sur cette catégorie. En revanche, les médecins expérimentés sont bien représentés : 44 médecins soit 37.9% ont plus de 20 ans d'expérience.

Pour le lieu d'exercice notre population semble répartie équitablement mais nous ne pourrions la comparer à la population référence.

Attitudes thérapeutiques

Les recommandations françaises actuelles précisent qu'une statine ne doit pas être instaurée en prévention primaire après l'âge de 80 ans. La poursuite du traitement à cet âge doit prendre en compte le cumul de facteurs de risque, l'absence de comorbidités et la bonne tolérance du traitement instauré (6). Dans une étude réalisée en 2014 chez les patients institutionnalisés en EHPAD dans les Landes, 31.1% des résidents de plus de 80 ans étaient sous statine (25).

Parmi les 116 médecins généralistes picards ayant répondu à cette enquête, 78 (soit 67.2%) initiaient un traitement par statine devant une hypercholestérolémie après ajustement des facteurs de risques cardiovasculaires et échec du régime diététique en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans et 73 (soit 62.9%) le poursuivaient. Devant l'absence d'étude similaire dans la bibliographie, nous ne pouvons comparer ces résultats. Néanmoins, nous pouvons les critiquer. En effet, on s'aperçoit rapidement qu'il y a plus de médecins généralistes qui initiaient la statine que de médecins qui la poursuivaient. Les résultats attendus étaient inverse puisque nous pouvions penser qu'un médecin qui initiait une statine la poursuivait, pour une même indication et une même catégorie d'âge. Cette discordance est confirmée par le résultat suivant : parmi les 78 médecins généralistes qui initiaient une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans, 52 poursuivaient la prescription soit 66.7%. Ces anomalies peuvent être expliquées par une mauvaise compréhension du questionnaire, inducteur d'un biais.

Un résultat reste néanmoins très intéressant : parmi les 38 médecins généralistes qui n'initiaient pas de statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans, 21 poursuivaient la prescription initiale soit 55.3%. Ajouté aux 78 médecins qui initiaient un traitement par statine, nous avons donc 99 médecins généralistes picards sur 116, soit 85.3%, qui initiaient ou poursuivaient un traitement par statine devant une hypercholestérolémie après ajustement des facteurs de risques cardiovasculaires et échec du régime diététique en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans.

Près d'un quart des médecins généralistes avaient recours à un autre spécialiste afin d'initier ou poursuivre un traitement par statine chez un patient de plus de 75 ans. Le cardiologue était le spécialiste majoritairement sollicité. On peut expliquer cette relation généraliste-cardiologue par la relation linéaire entre LDL-cholestérol et risque coronaire : en France, la prévalence de l'hypercholestérolémie pure est évaluée à 30 % dans la population adulte non traitée pour une dyslipidémie alors que chez les patients coronariens, 87 % ont un LDL-cholestérol supérieur à 2,6 mmol/l (26).

Dans cette étude, 17 médecins, soit 14.7%, ne prescrivait pas de statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans.

Motifs d'arrêt ou de non prescription

Le peu de données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des statines chez le sujet âgé constitue un paradoxe puisque l'essentiel de l'incidence des événements et décès coronaires se situe après 65 ans (27). Ce manque relatif de preuves est en partie responsable d'une sous-utilisation des statines chez le sujet âgé. Une étude pharmaco-épidémiologique transversale auprès des cardiologues français montrait un taux de non-traitement par statines de 37% dans un échantillon de 1489 patients coronariens âgés de plus de 70 ans (28). Dans cette étude, la raison principale de la sous-prescription des statines chez les patients coronariens âgés était le manque perçu d'indication.

Dans notre étude, le service médical rendu insuffisamment prouvé des statines était un motif d'arrêt ou de non-prescription pour 64,7% des médecins généralistes picards. Bien que l'efficacité de la pravastatine fût démontrée dans l'étude WOSCOPS (29) en réduisant de 28% la mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo chez des sujets ayant LDL-cholestérol élevé mais sans maladie cardiovasculaire avérée, certains médecins restent septiques. Cette réticence peut s'expliquer par certains biais mis en évidence dans cette étude mettant en péril la généralisation à d'autres populations : la population de l'étude présentait un risque cardio-vasculaire absolu assez élevé du fait notamment de l'origine géographique ; l'Écosse avec son taux d'infarctus chez les 35-64 ans cinq fois supérieur à ceux de la France

d'après l'étude Monica, de sa proportion de fumeurs (44%) et de patients avec des antécédents vasculaires (16%) (30).

Cependant, une étude réalisée en Belgique (31) montrait que les résultats cliniques et économiques du WOSCOPS pouvaient être extrapolés à d'autres populations. Néanmoins, comme nous l'avons déjà dit précédemment, il existe peu d'étude portant spécifiquement sur l'indication et l'efficacité des statines en prévention primaire dans la population de plus de 75 ans. Nous attendons donc avec impatience les résultats de l'étude SAGA.

La toilette de l'ordonnance était un motif d'arrêt ou de non-prescription pour 63,8% des médecins chez un patient de plus de 75 ans en bon état général, et pour 87,9% des médecins chez un patient de plus de 75 ans en mauvais état général. Le sujet âgé est une personne fragile, polypathologique et à haut risque d'accident iatrogène. Bien prescrire chez la personne âgée est donc devenu un enjeu de santé publique. L'hospitalisation et la consultation chez le médecin généraliste sont des moments clés de la prescription médicamenteuse. Cependant, leur impact réel sur les traitements de fond de cette population ne reste que très peu évalué. Dans une étude rétrospective descriptive réalisée chez 300 patients de plus de 65 ans hospitalisés à l'hôpital militaire Laveran à Marseille, les modifications de traitement, suite à l'hospitalisation et à la première consultation chez le médecin généraliste, ont été relevées et analysées (32). Elle retrouvait une prescription moyenne de 5,9 médicaments en préhospitalier et 66 % des patients présentant une polymédication. Les médicaments du système cardiovasculaire étaient les plus prescrits et les plus modifiés. L'hospitalisation entraînait un taux de modification par ordonnance de 28,5 % et la consultation chez le médecin généraliste suite à cette hospitalisation induisait de nouveaux changements dans 48 % des cas. Cette étude montrait que l'hospitalisation entraîne un changement important des traitements de fond dans cette population à risque. Il est donc important de tendre vers une action consensuelle dans la réévaluation de ces traitements, afin de prévenir le risque iatrogène. Les résultats de notre étude, malgré le biais de compréhension du terme « toilette de l'ordonnance » relevé lors du remplissage du questionnaire chez les médecins plus âgés, sont donc en accord avec les résultats retrouvés dans l'étude réalisée à Marseille (32). En effet, les médecins généralistes picards ne sont, dans l'ensemble, pas opposés à la réévaluation du bénéfice des statines en cas de polymédication chez un patient de plus de 75 ans. Ces résultats sont donc compatibles avec les recommandations sur l'allègement des ordonnances (33).

La non-observance du traitement était un facteur d'arrêt ou de non-prescription pour 77.6% des médecins généralistes picards. Cette non-observance du traitement par le patient âgé peut être expliquée par sa non-connaissance. Une étude française (34) a révélé que le

niveau de connaissances des traitements chez les patients est faible. Les traitements les mieux connus étaient ceux du système digestif et les antalgiques. Ce constat suggère que le patient retient et adhère mieux à un traitement lorsque le patient croit à l'effet du médicament. Ainsi, la non-observance du traitement par le patient âgé pourrait être améliorée grâce à une meilleure éducation par son médecin généraliste et ce chiffre pourrait être revu à la baisse. La polymédication, l'oubli, la présence d'effets secondaires et le coût du traitement sont également des motifs de non-observance du traitement par statine (35).

Le risque d'effets secondaires était un motif d'arrêt ou de non-prescription pour 58.6% des médecins généralistes picards et la présence d'effets secondaires pour 92.2%. L'imputabilité des troubles hépatiques et musculaires n'est plus à prouver (36). Les effets secondaires sont connus de tous, médecins comme patients. Le Pr Rory Collins (Université d'Oxford) et 27 chercheurs anglais, américains et australiens ont passé en revue de nombreuses études randomisées publiées sur les statines afin de tenter d'affiner la connaissance du rapport bénéfices – risques de ces molécules, très utilisées pour prévenir les maladies cardiovasculaires, mais aussi critiquées (37). Leur analyse, parue le 8 septembre 2016 dans *The Lancet*, confirme que la diminution des LDL ("mauvais cholestérol") par la prise régulière de statines est associée à une diminution parallèle et proportionnelle des affections cardiaques graves. Du côté des effets secondaires, souvent allégués pour arrêter la prescription de statines ou ne pas l'initier, les auteurs concluent à une surestimation massive des risques évoqués dans certaines études observationnelles et relayées par les médias. Selon leurs calculs, la prise de statines est par exemple associée à une dizaine voire une vingtaine de cas de douleurs musculaires pour 10 000 patients traités pendant 1 an, alors que d'autres études avancent plutôt le chiffre d'1 patient sur 10 à 20, soit 15 à 30 fois plus. Ils estiment donc que leur revue confirme que le rapport bénéfices – risques est largement positif chez les patients à risque cardiovasculaire élevé (et dans une moindre mesure, chez les patients à bas risque), et que la non-prescription ou l'abandon de ces médicaments en raison de craintes sur des effets secondaires expose ces patients à des sur-risques de complications ou de décès. Dans notre étude, 58.6% des médecins généralistes picards ne prescrivaient pas de statine à cause du risque d'effets secondaires. La surestimation probable du risque relayée par les médias touche donc aussi bien les patients que les prescripteurs.

Le coût du traitement était un motif d'arrêt ou de non-prescription pour 11,2% des médecins généralistes picards. D'après les données de l'Assurance Maladie, le coût mensuel d'un traitement par Atorvastatine est de 12,38 euros (7,48 euros pour les génériques) (38). En France, où plus de 5 millions de personnes prennent des statines, soit un marché évalué à plus d'un milliard d'euros, plusieurs médecins ont lancé des offensives contre ces médicaments.

Cependant, on peut s'interroger sur le nombre d'évènements cardiovasculaires et d'hospitalisations qui ont été évités grâce aux traitements par statines. L'étude HPS (39) a montré une réduction du risque relatif de tous les évènements cardiovasculaires majeurs combinés (pathologie coronarienne, AVC et revascularisation) de 24%. Cependant, l'étude HPS a été réalisée chez des patients diabétiques et ses résultats ne peuvent être extrapolés aux sujets âgés. Malgré tout, les économies réalisées grâce à un traitement par statine paraissent indéniables mais à confirmer par une étude dans la population âgée.

La présence de troubles cognitifs chez un patient autonome était un motif d'arrêt ou de non-prescription pour 42,2% des médecins généralistes picards et chez un patient dépendant pour 69,8% d'entre eux. La présence de troubles cognitifs est un facteur de risque d'iatrogénie et donc un motif de non-traitement. Cependant, plusieurs mesures peuvent éviter ce risque (présence d'un aidant, passage d'une infirmière à domicile pour distribution des médicaments). Par ailleurs, il est généralement admis que les patients souffrant d'un syndrome démentiel ont une espérance de vie raccourcie. L'étude Paquid (40) a inclus, en 1987, 3 777 sujets de 65 ans et plus; un diagnostic de démence a été porté chez 281 sujets au cours des 8 premières années de l'étude (âge moyen 82,3 ans). Le risque de décès était pratiquement doublé chez ces patients par rapport aux sujets non déments. La durée médiane de survie des personnes atteintes de démence a été estimée à 4,5 ans. Une méta-analyse de la littérature (41), ayant porté sur 68 études publiées, a confirmé cette surmortalité à partir des données de 6 études. Cette surmortalité apparaît déjà lorsque l'atteinte cognitive est encore modérée. Le risque de décès est modulé par l'étiologie de la démence avec un risque un peu plus important pour les démences vasculaires. On ne dispose pas de chiffre précis concernant la démence à corps de Lewy dont l'évolution apparaît plus sévère que celle de la maladie d'Alzheimer, du moins dans les études rétrospectives. Cette réduction de l'espérance de vie du patient dément permet d'expliquer l'arrêt du traitement par statine qui tire son bénéfice à long terme.

La présence de comorbidités était un facteur d'arrêt ou de non-prescription de statine chez le patient âgé pour 62,1% des médecins généralistes picards, et la présence d'un mauvais état général pour 84,5% d'entre eux. De même que la présence de troubles cognitifs réduit l'espérance de vie du patient âgé, la présence de comorbidités est également associée à une diminution de la survie. Il est difficile d'évaluer l'espérance de vie d'un patient âgé avec une ou plusieurs comorbidités. Si les scores pronostiques de certaines pathologies sont largement utilisés, tels que les scores permettant d'évaluer les risques d'évènements cardio-vasculaires (par exemple : score de CHADS2 pour le risque d'AVC en cas de FA, score de risque d'évènement cardio-vasculaire Framingham, etc.), les scores estimant le risque de mortalité

globale sont moins connus. Une revue systématique a évalué les scores permettant de déterminer le risque de mortalité globale chez les personnes âgées (42). Cette revue a identifié seize scores. Parmi les seize scores, six sont applicables pour estimer la mortalité chez des personnes âgées vivant à domicile, deux chez des résidents en institution médico-sociale, et huit chez des patients hospitalisés. Globalement, ils prennent en compte l'âge des sujets, la présence de comorbidités, de certains symptômes ou d'anomalies biologiques, mais se distinguent surtout des scores cliniques plus «classiques» par l'incorporation de données sur l'indépendance fonctionnelle de la personne. Ces scores peuvent ainsi s'avérer précieux pour calculer un risque de mortalité et donc une aide concernant la prise de décision pour un traitement ou non.

Analyses croisées

Les analyses croisées ont permis de mettre en évidence des résultats intéressants.

Les questionnaires avec âge inconnu n'ont pas été comptabilisés pour les analyses croisées.

Tout d'abord, les médecins remplaçants initiaient plus facilement une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans que les médecins installés ou hospitaliers ($p=0.024$). La différence d'âge entre ces deux groupes peut expliquer cette différence (âge moyen des remplaçants 32 ans versus 49 pour les installés). Les remplaçants perçoivent peut être plus l'allongement de la durée de vie et l'amélioration de sa qualité comme un argument pour la prescription d'une statine chez les sujets âgés que leurs aînés. Ils sont peut être également plus à jour des recommandations et mesurent peut-être plus l'impact médico-économique d'une hospitalisation pour événement cardio-vasculaire chez les patients âgés, par le biais de leurs stages hospitaliers. Les installés ont, quant à eux, un raisonnement peut être basé un peu plus sur leur expérience et une probable mauvaise tolérance des statines chez le patient âgé, pouvant expliquer ces résultats. L'absence de recul du médecin remplaçant sur la tolérance des statines chez le patient âgé qui initie et ne suit pas au long cours les patients, dans la majorité des cas, peut expliquer cette différence. Il serait intéressant, dans plusieurs années, d'évaluer si ces mêmes remplaçants, devenus installés, adoptent la même attitude thérapeutique.

Nous avons également observé que les hommes poursuivaient plus que les femmes les statines en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans ($p=0.027$). Cette différence peut s'expliquer, sans tirer de conclusions trop hâtives, par le fait que les hommes sont peut être un peu moins à l'écoute de leurs patients, et leurs possibles effets secondaires, que les femmes. La formation médicale, lors de nos études nous apprend peu sur l'écoute du patient.

Or, c'est une qualité qui est, généralement, plus développée chez les femmes. Dans une étude américaine publiée en 1999, récemment remise en valeur dans une revue médicale française, le temps d'écoute du patient par son médecin était évalué à 23 secondes (43). Par ailleurs, les femmes ont des durées de consultation plus longues que les hommes (44), ce qui pourrait corroborer notre hypothèse.

Les médecins exerçant en milieu urbain considéraient plus le service médical rendu insuffisamment prouvé des statines en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (80%, 32/40) ($p=0.038$). En zone urbaine ou en zone rurale, la consommation de soins est très proche. Cependant, l'offre de soins étant plus faible dans les zones rurales, les prescriptions par les professionnels sont plus importantes (45). Par ailleurs, les médecins exerçant en milieu urbain participent plus à la Formation Médicale Continue (FMC) que leurs confrères exerçant en milieu rural ou semi-rural (46). On peut donc supposer que les médecins urbains sont plus intéressés par les nouvelles recommandations et publications. Enfin, les médecins exerçant en milieu urbain réalisent moins d'actes par jour (45), avec probablement un temps de consultation par patient plus long, et ont donc peut-être plus de réflexions pour évaluer la balance bénéfice/risque d'un traitement par statine.

Les médecins avec une expérience inférieure à 10 ans et supérieure à 20 ans considéraient plus la toilette de l'ordonnance chez un patient en mauvais état général comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription que les médecins avec une expérience entre 10 et 20 ans (63.6%, 7/11) ($p=0.03$). Cependant, l'effectif des médecins ayant une expérience entre 10 et 20 ans était trop faible (onze) pour en tirer des conclusions.

Les médecins exerçant en milieu semi-rural considéraient plus la toilette de l'ordonnance chez un patient en mauvais état général comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (97.8%, 45/46) ($p=0.027$). Cependant, ce taux reste élevé pour les médecins urbains (80.0%, 32/40) ainsi que chez les médecins ruraux (83.3%, 25/30). Pour l'ensemble des médecins la toilette de l'ordonnance chez un patient âgé en mauvais état général reste un motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine (87.9%, 102/116). C'est pourquoi, cette différence est à prendre avec précaution et nous n'avons aucune explication concernant ce taux plus élevé chez les semi-ruraux.

Les médecins avec une expérience comprise entre 10 et 20 ans considéraient plus le risque de survenue d'effets secondaires sous traitement par statine chez un patient de plus de 75 ans comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (90.9%, 10/11) ($p<0.05$). Cependant, comme nous l'avons déjà dit précédemment, l'effectif des médecins ayant une expérience entre 10 et 20 ans était trop faible (onze) pour en tirer des conclusions.

Les femmes considéraient plus la présence d'effets secondaires sous traitement par statine chez un patient de plus de 75 ans comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (98.1%, 51/52) ($p < 0.05$). Les hommes considéraient également la présence d'effets secondaires sous traitement comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (56/64, 87.5%), mais à moindre mesure. Ce résultat est intéressant et peut confirmer notre hypothèse : les femmes médecins, avec leur temps de consultation plus long (44), sont plus vigilantes et à l'écoute de leur patient. Ce résultat met en évidence un défaut dans l'écoute du patient, pourtant base de la médecine.

Les médecins exerçant en milieu semi-rural ou rural considéraient plus le coût du traitement comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans (9/46 soit 19.6% des médecins semi-ruraux et 4/30 soit 13.3% des médecins ruraux contre 0% des médecins urbains) ($p = 0.015$). Ce résultat est également intéressant et met en évidence la sensibilité des médecins non urbains au coût de la santé. Ce résultat reflète un phénomène de société : la consommation est plus importante en milieu urbain. Dans notre société de consommation, les médecins urbains consomment probablement plus sans se soucier du coût. Il serait intéressant d'évaluer les prescriptions des médecins urbains versus ruraux afin de confirmer cette hypothèse.

Les médecins âgés de plus de 55 ans considéraient plus la présence de comorbidités comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription d'une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans (81.5%, 22/27) ($p = 0.034$). L'expérience des médecins plus âgés leur permet de relativiser et de mieux évaluer l'espérance de vie d'un patient âgé. L'évaluation de l'espérance de vie restante des personnes âgées joue un rôle important dans la prise en charge de ces dernières. Cette information devient cruciale lorsque les traitements sont associés à des effets indésirables potentiellement graves ou réduisant la qualité de vie. Des scores pronostiques, intégrant le statut fonctionnel en plus des comorbidités et de l'âge, évaluent le risque de mortalité selon différentes périodes de temps. Malgré certaines limitations, ces scores permettent d'enrichir la réflexion thérapeutique et sont utiles à l'établissement d'un plan de traitement et d'investigations individualisé (47). De part leur expérience, il semble plus aisé pour les aînés d'évaluer l'espérance de vie des personnes âgées. Cependant, tout médecin pourrait s'aider de ces scores pronostiques pour évaluer le risque de mortalité et ainsi l'intérêt d'un traitement par statine potentiellement inducteur d'effets indésirables.

Les médecins installés et hospitaliers considéraient plus le mauvais état général comme étant un motif d'arrêt ou de non prescription (71/81 soit 87.7% des installés et 8/8 soit 100% des hospitaliers contre 19/27 soit 70.4% des remplaçants) ($p < 0.05$). Ce résultat est très

intéressant. En effet, il montre une certaine réticence du médecin remplaçant à modifier le traitement de fond d'un patient mis en place par le médecin qu'il remplace. Une partie des remplaçants ne prend donc pas de risque et n'arrête pas le traitement mis en place par le médecin installé, même en cas de mauvais état général. Peut-être considère-t-il que ce n'est pas son rôle de modifier le traitement de fond ou simplement ne le fait-il pas par crainte ? En revanche, les médecins installés n'hésitent pas à arrêter un traitement par statine chez un patient en mauvais état général, ce qui est rassurant. En effet, quel est l'intérêt de poursuivre un traitement qui tire son bénéfice au long cours alors que l'espérance de vie du patient en mauvais état général est limitée ? Même constat pour les médecins hospitaliers. Bien que leur effectif soit trop peu important dans ce travail pour en tirer des conclusions, on observe que 100% des médecins hospitaliers arrêtent un traitement par statine chez un patient âgé en mauvais état général. Ce résultat peut s'expliquer, en partie, par le fait que les médecins hospitaliers sont confrontés à des patients âgés forcément hospitalisés et donc plus fragiles avec un état général moins conservé que les patients des médecins libéraux. Les médecins hospitaliers sont également plus confrontés aux soins palliatifs que les médecins libéraux et donc à la limitation et arrêt des thérapeutiques actives.

V. CONCLUSION

A ce jour, il existe peu d'étude portant spécifiquement sur l'indication et l'efficacité des statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans. Leur utilisation en prévention primaire chez le patient âgé est donc propre à chaque médecin généraliste.

Dans notre étude, deux tiers des médecins généralistes picards initiaient un traitement par statine devant une hypercholestérolémie en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans après ajustement des facteurs de risques cardiovasculaires et échec du régime diététique. La moitié des médecins généralistes qui n'initiaient pas de statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans poursuivaient la prescription initiale. Un quart des médecins généralistes picards avaient recours à un autre spécialiste afin d'initier ou poursuivre ce traitement. Le cardiologue était le spécialiste le plus sollicité.

La présence d'effets secondaires du traitement, la toilette de l'ordonnance chez un patient en mauvais état général et un patient en état général altéré étaient les trois premiers motifs d'arrêts ou de non-prescription d'une statine chez un patient âgé de plus de 75 ans. En revanche, le coût du traitement et la présence de troubles cognitifs chez un patient autonome n'étaient pas un motif d'arrêt ou de non-prescription chez la majorité des médecins interrogés. Les médecins remplaçants initiaient plus facilement une statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans que les médecins installés.

Les médecins hommes poursuivaient plus que les médecins femmes les statines en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans.

L'âge avancé est un motif d'arrêt ou de non-prescription d'une statine devant une hypercholestérolémie pour beaucoup de médecins. Certains auteurs ont proposé de remplacer l'âge par un marqueur d'athérosclérose infra-clinique pour améliorer l'identification des sujets à plus haut risque, mais cette méthode n'est pas validée (48). Ce marqueur pourrait devenir une référence dans une société où l'espérance de vie et la qualité de vie augmente.

Les recommandations françaises sont donc de plus en plus discutées concernant les statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans. Une nouvelle étude est en cours à l'échelle nationale (étude SAGA = Statines Au Grand Age) et devrait aboutir à de nouvelles recommandations par l'HAS. Nous attendons donc impatiemment ces résultats afin d'adapter nos pratiques.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Lipoprotéines et métabolisme lipidique | Nouvelle Société Française d'Athérosclérose [Internet]. [cité le 12 décembre 2017]. Disponible sur : <http://www.nsfra.asso.fr/chercheurs/ressources-medicales/atherosclerose-physiopathologie/lipoproteines-et-metabolisme>
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.
3. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. BEH 2011;(22):249-55.
4. European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32(14):1769-818.
5. European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012;33(13):1635-701.
6. Haute Autorité de Santé. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Rapport d'élaboration. Février 2017.
7. Haute Autorité de Santé. Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité. Bon usage des médicaments. Février 2012.
8. Haute Autorité de Santé. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. Analyse médico-économique. Juillet 2010 Mise à jour Septembre 2010.
9. Shepherd J. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men. Am J Cardiol. 28 sept 1995;76(9):113C-117C.
10. Leiter LA. PROVE-IT proved it: Lower is better – Pro. Can J Cardiol. févr 2006;22(Suppl B):91B-94B.
11. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 5 avr 2003;361(9364):1149-58.

12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 6 juill 2002;360(9326):7-22.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 juin 2015;372(25):2387-97.
14. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol*. août 2002;42(8):835-45.
15. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of Statins Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. Vol. 109. 2004. III50 p.
16. Becquemont L. Interactions médicamenteuses et hypolipémiants. *Thérapie*. 1 janv 2003;58(1):85-90.
17. 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.
18. 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*. 23 nov 2002;360(9346):1623-30.
19. Guallar E, Goodman SN. Statins and cancer: a case of meta-uncertainty. *The American Journal of Medicine*. 15 juin 2001;110(9):738-40.
20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 20 nov 2008;359(21):2195-207.
21. Afilalo J, Duque G et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian metaanalysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 37-45.
22. Atlas régionaux 2015 | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [cité 19 jui 2018]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1664>
23. Définition - Unité urbaine | Insee [Internet]. [cité 19 jui 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1501>
24. Annuaire santé d'ameli.fr : trouver un médecin, un hôpital... [Internet]. [cité 19 jui 2018]. Disponible sur: <http://annuairesante.ameli.fr/>

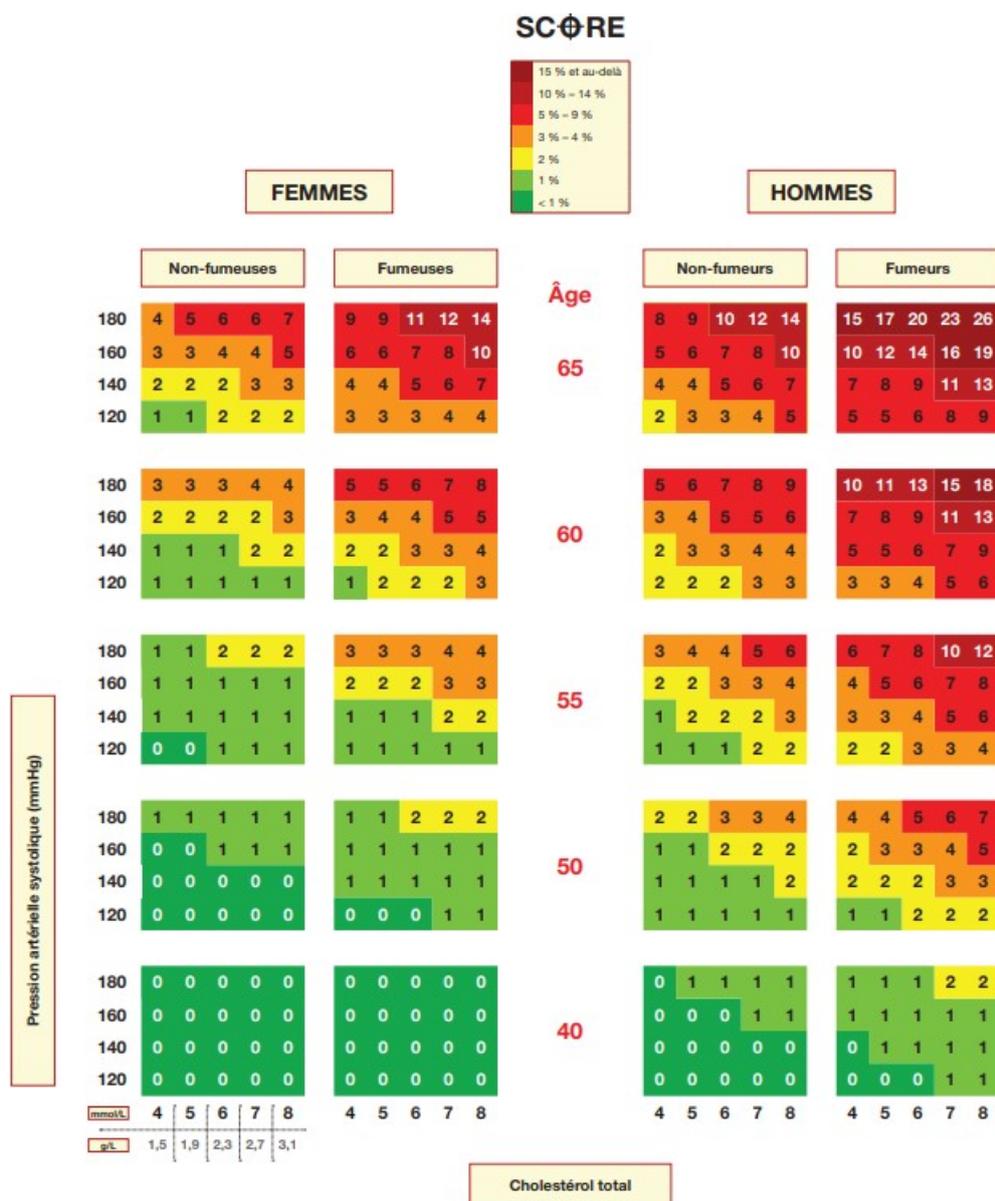
25. Duchesne T. Étude en médecine générale: poursuite de la prescription de statines chez les patients de plus de 80 ans institutionnalisés dans les Landes en 2014
26. Masson E. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/259276/dyslipidemies-et-risque-cardiovasculaire-donnees-e>
27. Puymirat E, Aissaoui N, Simon T, Bataille V, Drouet E, Mulak G, et al. L'infarctus du sujet âgé : données du registre FAST-MI 2010. *La Presse Médicale*. 1 nov 2013;42(11):1432-41
28. Cournot M, Cambou J-P, Quentzel S, Danchin N. Key factors associated with the under-prescription of statins in elderly coronary heart disease patients: Results from the ELIAGE and ELICOEUR surveys. *Int J Cardiol*. 28 juill 2006;111(1):12-8
29. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 16 nov 1995;333(20):1301-7
30. Ducimetière P. La fréquence de la maladie coronaire en France et le « paradoxe français ». *médecine/sciences*. 2000;16(10):1040
31. Caro JJ, Huybrechts KF, De Backer G, De Bacquer D, Closon MC. Are the WOSCOPS clinical and economic findings generalizable to other populations? A case study for Belgium. The WOSCOPS Economic Analysis Group. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Acta Cardiol*. août 2000;55(4):239-46
32. Gasperini G, Molinier S, Marimoutou C, Denormandie P, Sanchez S. What's the hospitalisation's impact on background treatments of patients over 65 years. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. déc 2016;(4):389–397
33. Caulin C. Prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé. *Afssaps ; 2005* [Internet]. [cité 02 août 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf
34. Oudjhani M, Foison O, Astier A, PUI P. Est-ce que les sujets âgés connaissent leurs traitements ? *2012*;31:4
35. Bollaert DB, Lyon D, Meyrignac D. L'Observance thérapeutique des personnes de 70 ans et plus. :60
36. Rosenbaum D. Intolérance et effets secondaires des statines. *Médecine thérapeutique*. 1 juill 2014;20(3):166-71
37. Statines : utilité revue à la hausse dans *The Lancet*, mais des points importants restent contestés [Internet]. VIDAL. [cité 2 août 2018]. Disponible sur:

https://www.vidal.fr/actualites/20041/statines_utilite_revue_a_la_hausse_dans_the_lancet_ma_is_des_points_importantes_restant_contestes/

38. Hypocholestérolémiant [Internet]. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/medicaments-produits-sante/hypocholesterolemiant>
39. Statines et prévention cardiovasculaire: la Heart Protection Study [Internet]. Minerva Website. [cité 2 août 2018]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/924>
40. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol*. 1 oct 2001;154(7):642-8
41. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. août 2001;16(8):751-61
42. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA*. 11 janv 2012;307(2):182-92
43. 23 secondes, le temps de parole d'un patient en France, vrai ou faux ? [Internet]. Le Quotidien du Médecin. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2017/04/15/23-secondes-le-temps-de-parole-dun-patient-en-france-vrai-ou-faux-_846596
44. Jakoubovitch S. Les emplois du temps des médecins généralistes. :8.
45. Activités des médecins généralistes et territoires : une étude en Auvergne [Internet]. ADSP : Actualités et Dossier en Santé Publique. [cité 8 août 2018]. Disponible sur: http://eps.ireps-ara.org:82/index.php?lvl=notice_display&id=2070
46. Arnould P, Raineri F, Hebbrecht G, Arnould M, Duhot D. Typologie comparée des médecins généralistes participants à un Groupe de Pairs®.
47. Evaluation de l'espérance de vie chez les personnes âgées [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 22 août 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-361/Evaluation-de-l-espérance-de-vie-chez-les-personnes-agees>
48. Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, Kuller LH. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med*. 9 août 1999;159(15):1670-8.

VII. ANNEXE

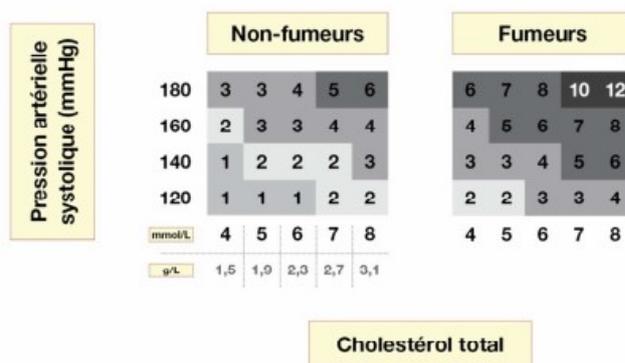
Annexe 1. Table de SCORE



Annexe 2. Table de risque relatif de mortalité cardiovasculaire à 10 ans

Estimation du risque relatif (ou sur-risque) par rapport aux sujets sans facteurs de risque.

Cette table indique un risque relatif et non un risque absolu :
une personne dans le coin supérieur droit présente un risque 12 fois plus élevé qu'une personne dans le coin inférieur gauche



Annexe 3. Questionnaire de recueil des données

SEXE : HOMME FEMME

AGE :

SPECIALITE : MEDECIN GENERALISTE

INSTALLE REMPLACANT AUTRE :

DUREE D'EXERCICE : < 10 ANS > 10 ANS > 20 ANS

LIEU D'EXERCICE : URBAIN RURAL SEMI-RURAL

I EN PREVENTION PRIMAIRE CHEZ UN PATIENT DE PLUS DE 75 ANS :

1) Vous arrive-t-il d'initier un traitement par statine devant une hypercholestérolémie après ajustement des facteurs de risques cardiovasculaires et échec du régime hypocholestérolémiant ?

OUI NON

2) Poursuivez-vous la prescription de statine chez un patient de plus de 75 ans en l'absence d'évènement cardiovasculaire ?

OUI NON

3) Vous arrive-t-il de faire appel à un autre spécialiste pour débiter un traitement par statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans ?

OUI NON

Si oui, le(s)quel : CARDIOLOGUE GERIATRE ENDOCRINOLOGUE

NEUROLOGUE AUTRE :

4) Vous arrive-t-il de faire appel à un autre spécialiste afin de poursuivre un traitement par statine en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans ?

OUI NON

Si oui, le(s)quel : CARDIOLOGUE GERIATRE ENDOCRINOLOGUE

NEUROLOGUE AUTRE :

II MOTIFS D'ARRET OU DE NON-PRESCRIPTION D'UN TRAITEMENT PAR STATINE EN PREVENTION PRIMAIRE CHEZ UN PATIENT DE PLUS DE 75 ANS

5) service médical rendu insuffisamment prouvé

OUI NON

6) toilette de l'ordonnance

- chez un patient en bon état général

OUI NON

- chez un patient en mauvais état général

OUI NON

7) non observance du traitement après éducation du patient

OUI NON

8) risque d'effets secondaires (diabète, myalgies, néoplasie, troubles cognitifs)

OUI NON

9) présence d'effets secondaires (diabète, myalgies, néoplasie, troubles cognitifs)

OUI NON

10) coût du traitement

OUI NON

11) présence de troubles cognitifs

- chez un patient autonome

OUI NON

- chez un patient dépendant

OUI NON

12) comorbidités importantes

OUI NON

13) mauvais état général

OUI NON

14) autre

OUI NON

si oui, le(s)quel ?

PRESCRIPTION DES STATINES EN PREVENTION PRIMAIRE CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS PAR LES MEDECINS GENERALISTES PICARDS

Introduction : à ce jour, il existe peu d'étude portant spécifiquement sur l'indication et l'efficacité des statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans. Ce travail avait pour objectifs d'étudier les attitudes thérapeutiques des médecins généralistes picards concernant la prescription de statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans et d'identifier les motifs d'arrêt ou de non prescription.

Méthode : c'était une étude épidémiologique descriptive transversale auprès des médecins généralistes picards à l'aide d'un questionnaire.

Résultats : 116 généralistes ont répondu. 67% des médecins généralistes picards initiaient un traitement par statine devant une hypercholestérolémie en prévention primaire chez un patient de plus de 75 ans après ajustement des facteurs de risques cardiovasculaires et échec du régime diététique. 55% des généralistes qui n'initiaient pas de statine poursuivaient la prescription initiale. Un quart des médecins généralistes picards avaient recours à un autre spécialiste afin d'initier ou poursuivre ce traitement. Le cardiologue était le spécialiste le plus sollicité. Présence d'effets secondaires au traitement, toilette de l'ordonnance chez un patient en mauvais état général et patient en mauvais état général étaient les trois premiers motifs d'arrêts ou de non-prescription d'une statine. Les médecins remplaçants initiaient plus facilement une statine que les médecins installés ($p < 0.05$). Les médecins hommes poursuivaient plus les statines que les femmes ($p < 0.05$).

Conclusion : les médecins généralistes picards étaient majoritairement favorables à la prescription de statine en prévention primaire chez les patients âgés.

Mots-clés : statine, prévention primaire, médecine générale, gériatrie

STATINS PRESCRIPTION IN PRIMARY PREVENTION FOR PATIENTS OVER 75 YEARS OLD BY PICARDS GENERAL DOCTORS

Introduction : to this day, there is not much specific studies about the indication and the efficiency of the statines for the primary prevention for patients more 75 years old. This work had for goal to study therapeutic attitudes of Picards generalist doctors about the Statines Prescription in Primary Prevention for patients more than 75 years old and to identify reasons to stop or no prescription.

Method : it was a cross-sectional descriptive epidemiological study with general practitioners in Picardy through a questionnaire.

Results : 116 generalists responded. 67% of general practitioners in Picardy initiated statin therapy with primary prevention of hypercholesterolemia for a patient over 75 years old after adjusting of cardiovascular risk factors and failure of the diet. 55% of generalist doctors who did not initiate a statin continued the initial prescription. A quarter of Picards generalist doctors had recourse to another specialist to initiate or continue this treatment. The cardiologist was the most requested specialist. Presence of side effects to treatment, cleaning the prescription for patient in bad conditions and a patient in general bad conditions were the three first stopping reasons or to do not prescribe statins. Replacement doctors initiated more easily a statin than a installed doctor ($p < 0.05$). Male doctors continued statins more than women ($p < 0.05$).

Conclusion : Picards generalist doctors were mainly in favor of statins prescription for primary prevention for elderly patients.

Keywords : statin, primary prevention, general medicine, geriatrics