



HAL
open science

Confirmation de signaux de sécurité concernant la dépression chez les patients traités par statines

Camille de Kervasdoué

► **To cite this version:**

Camille de Kervasdoué. Confirmation de signaux de sécurité concernant la dépression chez les patients traités par statines. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02147462

HAL Id: dumas-02147462

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02147462>

Submitted on 4 Jun 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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Camille de Kervasdoué

**CONFIRMATION DE
SIGNAUX DE
SECURITE
CONCERNANT LA
DEPRESSION CHEZ
LES PATIENTS
TRAITES PAR
STATINES**

devant le jury composé de :

Pascal LE CORRE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
CHU de Rennes / Président

Amandine GOUVERNEUR

Assistant Hospitalo-Universitaire, CHU de Bordeaux
/ Directeur de thèse

François PAILLARD

Docteur, CHU de Rennes / *examineur*

Astrid BACLE

Assistant Hospitalo-Universitaire, CHU de Rennes /
examineur

Thèse soutenue à Rennes
le 17 décembre 2018

ANNEE 2018-2019

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFAT	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DELALANDE	Olivier		
13	DELMAIL	David		HDR
14	DION	Sarah	X	
15	DOLLO	Gilles	X	HDR X
16	ETICQUEL	Thomas	X	X
17	ETILOT	David		HDR
18	GOVAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël	X	
21	JOANNES	Audrey		
22	LEUREUR	Valérie		HDR
23	LE FERREC	Eric	X	
24	LE GALL-DAVID	Sandrine		
25	LE PABIC	Hélène		
26	LEGOVIN-GARGADENNEC	Béatrice		
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CHEDIK	Lisa	X	

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pascal Le Corre, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour avoir été, tout au long de mes études, un enseignant soucieux de transmettre son savoir.

A ma directrice de thèse, le Docteur Amandine Gouverneur, pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton dynamisme, ta rigueur et ton implication.

Au Docteur François Paillard, pour avoir accepté de juger cette thèse, soyez assuré de l'honneur que vous me faites.

Au Docteur Astrid Bacle, pour avoir accepté de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Professeur Antoine Pariente qui m'a donné la possibilité de faire mon stage de recherche au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et à toute l'équipe du CRPV pour votre accueil, vos conseils et votre professionnalisme tout au long de mon stage de Master 2.

Aux Docteurs Philippe Vella, Nathalie Richard, Catherine Deguines et Aldine Fabreguettes : vous m'avez donné le goût de la santé publique lors de mon stage de 5^{ème} année de pharmacie et de faites progresser chaque jour par votre exemple, votre dynamisme et vos conseils. Merci également à tous mes collègues de l'ANSM, particulièrement Luciano, Elena, Charlotte, Émilie, Lucie, Marine, Lucie et Mélanie.

A mes grands-parents, mes parents, mon frère et ma sœur : merci infiniment pour votre exemple, vos encouragements et vos attentions tout au long de mes études.

A mes amis de l'école, du lycée et de la fac éparpillés dans toute la France et dans le monde ainsi qu'à mes colocataires : Anne-Claire, Béné, Pierre, Alice, Marguerite, Aude, Agathe, Charlotte, Maïwenn, Albane, Adèle, Bénédicte...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES ANNEXES	11
PARTIE 1 : LES STATINES.....	12
1. INTRODUCTION	12
2. DEFINITIONS ET EPIDEMIOLOGIE.....	13
2.1. HYPERCHOLESTEROLEMIE.....	13
2.2. RISQUE D'EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES	16
3. MECANISME D'ACTION DES STATINES.....	18
2.3.1 LE CHOLESTEROL.....	18
2.3.1.1 Rôle	18
2.3.1.2 Synthèse.....	18
2.3.1.3 Transport.....	19
2.3.1.4 Elimination du cholestérol.....	20
2.3.2 LES STATINES.....	20
2.3.2.1 Structure chimique.....	20
2.3.2.2 Mécanisme d'action	22
2.3.2.3 Pharmacocinétique	22
Absorption :	22
Distribution :	23
Métabolisme :	23
Elimination :	23
2.3.2.4 Indications	25
2.3.2.5 Effets indésirables	25
3.1. PRESCRIPTION DES STATINES	26
1.4.1 DONNEES DE PRESCRIPTION.....	26
1.4.2 RECOMMANDATION DE PRISE EN CHARGE.....	27
PARTIE 2 : LA DEPRESSION.....	31
1. INTRODUCTION	31
1.1. DEFINITIONS	31
1.2. PRINCIPAUX TRAITEMENTS DE LA DEPRESSION.....	33
2. EPIDEMIOLOGIE	37
3. LA DEPRESSION COMME EFFET INDESIRABLE.....	39
3.1. ESSAIS CLINIQUES VS ETUDES POST COMMERCIALISATION.....	39
3.2. LA DEPRESSION COMME EFFET INDESIRABLE	40
4. HYPOTHESE DE SURVENUE DE DEPRESSIONS CHEZ LES PATIENTS SOUS STATINE	
42	

PARTIE 3 : EVALUATION DU SIGNAL DE DEPRESSION SOUS STATINES	44
1. INTRODUCTION	44
2. ETUDE DE DISPROPORTIONNALITE	46
2.1. OBJECTIFS	46
2.2. METHODE	46
2.2.1 SOURCES DE DONNEES	46
2.2.2 POPULATION DE L'ETUDE.....	47
2.2.2.1 Définition de l'exposition	47
> Effets indésirables.....	47
> Médicaments.....	47
2.2.2.2 Identification des cas et des non cas	48
> Variables recueillies	48
> Critères d'inclusion des cas.....	48
2.2.2.3 Critères d'évaluation	48
2.2.3 ANALYSES STATISTIQUES	48
2.2.3.1 Analyse descriptive.....	48
2.2.3.2 Analyse de disproportionnalité	48
2.3. RESULTATS	50
2.3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE	50
2.2.3.3 Caractéristiques générales des notifications de la BNPV et de VigiBase®.....	50
2.2.3.4 Comparaison des caractéristiques des notifications selon la BNPV et VigiBase®.....	52
2.3.2 ANALYSES DE DISPROPORTIONNALITE.....	53
2.2.3.5 Notifications issues de la BNPV	53
2.2.3.6 Notifications issues de VigiBase®	54
2.4. DISCUSSION.....	55
3. DESCRIPTION DES CAS FRANÇAIS DE LA BNPV	59
3.1. IMPUTABILITE	59
3.2. EXTRACTION DES CAS	60
CONCLUSION.....	65
3 BIBLIOGRAPHIE.....	66
ANNEXES	72

LISTE DES ABBREVIATIONS

ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOMI	Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BD	Biodisponibilité
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
Cmax	Concentration maximale
CNAM-TS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Sociaux
CPK	Créatine Phospho Kinase
CT	Cholestérol Total
CYP	Cytochrome P450
DCI	Dénomination Commune Internationale
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ème édition</i>
EDM	Episode Dépressif Majeur
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPPH	Effet de Premier Passage Hépatique
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein - Cholesterol</i>
HLGT	<i>High Level Group Term</i>
HLT	<i>High Level Term</i>
IC	<i>Information Component</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
ICSR	<i>Individual Case Safety Reports</i>
IIQ	Intervalle Inter Quartile
IMAO	Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMV	Intoxications Médicamenteuses Volontaires

INPES	Institut National de Prévention de l'Éducation pour la Santé
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IRSN	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein - Cholesterol</i>
LP	Libération Prolongée
LPP	Liaison aux Protéines Plasmatiques
LLT	<i>Lowest Level Term</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MHRA	<i>Medicines and Health products Regulatory Agency</i>
NA	Noradrénaline
NCA	Non Classé Ailleurs
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRR	<i>Proportional Reporting Ratio</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	<i>Preferred term</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROR	<i>Reporting Odds Ratio</i>
SCORE	<i>Systematic COronary Risk Estimation</i>
SDR	<i>Signals of Disproportionate Reporting</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SMQ	<i>Standardized MedDRA Query</i>
T _{1/2}	Temps de demi-vie
TG	Triglycérides
VD	Volume de Distribution
5-HT	Sérotonine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Valeurs maximales de LDL-C chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire	13
Tableau 2 : Prévalence des traitements hypolipémiants en France en 2014 selon l'âge et le sexe	14
Tableau 3 : SCORE permettant d'évaluer le niveau de risque cardiovasculaire d'un patient en Europe	17
Tableau 4 : Description des statines commercialisées en France en 2018	21
Tableau 5 : Principales propriétés pharmacocinétiques des statines	24
Tableau 6 : Données de remboursement des statines par l'Assurance Maladie (nombre de boîtes et montant remboursé) en France en 2017 issues de Medic'AM	27
Tableau 7 : Interventions thérapeutiques recommandées par la HAS selon le risque cardiovasculaire. Adapté des recommandations de la HAS	28
Tableau 8 : Recommandations de prescription des statines selon le pourcentage de réduction du LDL-C recherché selon la Haute Autorité de Santé	29
Tableau 9 : Critères définissant un épisode dépressif selon les critères de l'OMS	33
Tableau 10 : Description des médicaments antidépresseurs bénéficiant d'une AMM en France en 2018	34
Tableau 11 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en population générale en France	37
Tableau 12 : Calcul du PRR	49
Tableau 13 : Caractéristiques générales des notifications de dépressions / IMV dans la BNPV et dans VigiBase® impliquant une statine et classées comme suspect ou concomitant	51
Tableau 14 : Répartition du nombre de notifications de dépressions / IMV impliquant une statine dans la BNPV et dans VigiBase®	52
Tableau 15 : Détail des principaux Preferred terms (PT) des dépressions / IMV retrouvés dans VigiBase®	52
Tableau 16 : Description des HLT associés aux cas de dépressions / IMV sous statines dans la BNPV et dans VigiBase®	53
Tableau 17 : Valeurs et intervalles de confiance des PRR de chacun des six effets indésirables d'intérêt, de leurs témoins positifs et du témoin négatif	53
Tableau 18 : Valeur et intervalle de confiance des PRR des fibrates et de l'isotrétinoïne pour les dépressions / IMV dans VigiBase®	54
Tableau 19: Stratification des PRR issus des notifications de VigiBase® sur l'âge et le sexe	54
Tableau 20 : Calcul du score d'imputabilité intrinsèque	60
Tableau 21 : Imputabilité intrinsèque des cas de statines associées aux dépressions / IMV dans la BNPV	61
Tableau 22 : Imputabilité extrinsèque des cas de la BNPV	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification générale des dyslipidémies de Fredrickson	15
Figure 2 : Détail des hypercholestérolémies pures selon la classification des dyslipidémies de Fredrickson.....	15
Figure 3 : Formule développée d'une molécule de cholestérol	18
Figure 4 : Biosynthèse du cholestérol et mécanisme d'action des statines.....	19
Figure 5 : Mécanisme d'action des statines	22
Figure 6 : Recommandations de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé	36
Figure 7 : Représentation des PRR des statines et de leurs intervalles de confiance des dépressions / IMV selon l'âge, le sexe et le PRR du témoin négatif (les fibrates)	54

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche dense issue de la BNPV 72

PARTIE 1 : LES STATINES

1. INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les pathologies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques et accidents vasculaires cérébraux) représentent la principale cause de mortalité dans le monde en 2015 [1]. En France, il s'agit de la première cause de mortalité chez les femmes et de la seconde chez les hommes, après le cancer [2]. Il est impossible d'agir sur certains facteurs de risque cardiovasculaires comme le sexe, l'âge ou l'hérédité. En revanche, d'autres sont liés à des comportements et/ou des pathologies comme le tabagisme, l'obésité, le diabète, l'alcool, la sédentarité, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie et peuvent ainsi être corrigés.

Les statines ont pour indication l'hypercholestérolémie ainsi que la prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires, en complément de mesures hygiéno-diététiques. En effet, en agissant sur l'hypercholestérolémie, les statines vont permettre de réduire la prévalence des pathologies cardiovasculaires.

La première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée à la lovastatine par la *Food and Drug Administration (FDA)* en 1987. D'autres statines ont ensuite été synthétisées et commercialisées dans le monde. En France, cinq statines disposent d'une AMM en 2018 : l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine. En 2017, plus de 42 millions de boîtes ont été vendues en ville, représentant un montant remboursé de plus de 619 millions d'euros par l'Assurance Maladie [3]. En 2012, environ 6,4 millions de français étaient traités par statine [4].

Les effets indésirables les plus connus des statines sont les affections musculo-squelettiques (myalgies, arthralgies, rhabdomyolyses, spasmes musculaires, augmentation du taux sanguin de la créatinine phosphokinase...) et les atteintes hépatobiliaires (hépatites, cholestases, augmentation des transaminases...) [5]. La majoration du risque de survenue de ces effets indésirables, en particulier musculaires, a conduit à l'arrêt de commercialisation de la cérivastatine par le laboratoire titulaire suite à plusieurs cas de décès par rhabdomyolyse. Cette statine était fréquemment associée au gemfibrozil, malgré une contre-indication, ce qui provoquait une augmentation de la concentration de cérivastatine par inhibition du cytochrome 3A4 [6].

Malgré un recul de plusieurs décennies sur la sécurité d'emploi des statines, le suivi tout au long de la durée de vie de ces médicaments conduit à l'identification de signaux concernant leurs effets indésirables graves. Ces signaux peuvent être identifiés grâce à la mise en place

d'études pharmaco-épidémiologiques ou d'études de bon usage, évaluant l'utilisation des statines dans la population, mais aussi grâce à des études de pharmacovigilance à partir des données de notification spontanée.

2. DEFINITIONS ET EPIDEMIOLOGIE

2.1. HYPERCHOLESTEROLEMIE

L'hypercholestérolémie constitue un facteur de risque des maladies cardiovasculaires sur lequel il est possible d'agir. Son diagnostic repose sur la réalisation d'un prélèvement sanguin avec le dosage du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG) et du HDL-cholestérol (HDL-C) après 12 heures de jeûne.

Le LDL-cholestérol (LDL-C) est calculé à partir de la formule de Friedewald, utilisable lorsque les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l (soit 4,6 mmol/l) [7] :

$$\begin{aligned} \text{LDL-C (g/L)} &= \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5 \\ \text{LDL-C (mmol/L)} &= \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2,2 \end{aligned}$$

Pour un patient sans facteur de risque identifié, les valeurs biologiques sont considérées normales si le LDL-C est inférieur à 1,60 g/l (4,1 mmol/l), les TG sont inférieures à 1,50 g/l (1,7 mmol/l) et le HDL-C est supérieur à 0,50 g/l (1,3 mmol/l) pour les femmes ou 0,40 g/l (1 mmol/l) pour les hommes.

Les valeurs attendues de LDL-C lorsque le patient présente un ou plusieurs facteurs de risque sont présentés dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Valeurs maximales de LDL-C chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire [7]

Facteurs de risque	LDL-C (g/l)	LDL-C (mmol/l)
1 facteur de risque	1,6 – 2,0	4,9
2 facteurs de risque	0,35 – 1,50	4,1
Plus de 2 facteurs de risque	0,40	3,4
Si antécédent cardiovasculaire	1,60	2,6

En 2013, De Peretti *et al.* publiaient les résultats de l'étude nationale nutrition santé 2006 / 2007 montrant que presque 30 % des participants âgés de 18 à 74 ans présentaient une valeur de

LDL-C supérieure à 1,6 g/l ou une prescription de médicament hypolipémiant. La population sous statines était de 8,9 % chez les 45-54 ans, 19,9 % chez les 55-64 ans et de 29,6 % chez les 65-74 ans. Parmi la population sans traitement hypolipémiant, 28 à 32 % des patients âgés de 45 à 74 ans présentaient un taux de LDL-C supérieur à 1,6 g/l [8].

En 2014, Santé Publique France estimait la prévalence du traitement hypolipémiant à 11,3 %, soit plus de 7,4 millions de patients [9]. Cette prévalence était supérieure chez les hommes par rapport aux femmes (13,6 vs 10,0 %) et augmentait de manière importante avec l'âge, ce qui concorde avec les résultats de l'étude nationale nutrition santé [8]. Elle passait de 1,1 % entre 25 et 44 ans à plus de 39 % entre 65 et 84 ans puis diminuait chez les plus âgés (31,2 %).

Tableau 2 : Prévalence des traitements hypolipémiants en France en 2014 selon l'âge et le sexe [9]

Age	Total, n (%)	Hommes, n (%)	Femmes, n (%)
< 25 ans	5 587 (< 0,05)	2 287 (< 0,05)	3 300 (< 0,05)
25 – 44 ans	187 095 (1,1)	126 464 (1,5)	60 631 (0,7)
45 – 64 ans	2 543 666 (14,7)	1 531 991 (18,2)	1 011 675 (11,4)
65 – 84 ans	4 045 436 (39,1)	2 018 253 (43,4)	2 027 183 (35,5)
≥ 85 ans	650 799 (31,2)	243 685 (37,4)	407 114 (28,4)
Total	7 432 583 (11,3)	3 922 680 (12,3)	3 509 903 (10,3)

Les hypercholestérolémies peuvent être dues à un apport trop important en cholestérol dans l'alimentation mais certaines hypercholestérolémies sont dépendantes de facteurs génétiques. La classification dite de Fredrickson a été établie en 1967 et mise à jour en 1970 par l'OMS. Elle permet de classer les dyslipidémies, et plus particulièrement celles de type IIa correspondant aux hypercholestérolémies pures d'origine génétique (Figures 1 et 2).

❑ **Type I : Hypertriglycéridémie exogène**

Elévation des chylomicrons, très rare, non athérogène

❑ **Type IIa : Hypercholestérolémie pure**

- Familiale homozygote
- Familiale hétérozygote
- Non familiale, polygénique

Description figure 2bis

❑ **Type IIb : Dyslipidémie mixte**

Elévation des triglycérides & VLDL et du c-LDL, fréquente, athérogène

❑ **Type III : Elévation des IDL (intermediate density lipoprotein)**

Très rare

❑ **Type IV : Hypertriglycéridémie endogène**

Elévation des triglycérides & VLDL, fréquent, faiblement athérogène

❑ **Type V : Hypertriglycéridémie endo /exogène**

Elévation des chylomicrons, triglycérides & VLDL, très rare

Figure 1 : Classification générale des dyslipidémies de Fredrickson

❑ **Type IIa : Hypercholestérolémie pure**

- Familiale homozygote
 - ✓ transmission autosomique dominante
 - ✓ élévation majeure du c-LDL
 - ✓ très rare, très athérogène
 - ✓ athérosclérose et mortalité coronaires très précoces (20-30 ans)
- Familiale hétérozygote
 - ✓ une naissance sur 500
 - ✓ élévation importante du c-LDL
 - ✓ très athérogène
 - ✓ athérosclérose et mortalité coronaires précoces (avant 50 ans)
- Non familiale, polygénique
 - ✓ Fréquent
 - ✓ élévation du c-LDL
 - ✓ athérogène
 - ✓ se développe durant la seconde moitié de la vie

Figure 2 : Détail des hypercholestérolémies pures selon la classification des dyslipidémies de Fredrickson

2.2. RISQUE D'ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Les événements cardiovasculaires athéromateux correspondent aux troubles affectant les vaisseaux sanguins et le cœur, fréquemment dus à la présence de plaques d'athérome sur la paroi des artères. En faible quantité, ces plaques ne produisent aucun symptôme, mais lorsqu'elles provoquent un rétrécissement du diamètre des artères, le débit sanguin se réduit, diminuant l'apport en oxygène et en nutriments dans les tissus. Des caillots peuvent également se détacher, interrompant brutalement la circulation sanguine. Différents organes peuvent être touchés. Lorsque les artères coronaires sont partiellement obstruées, le cœur ne reçoit plus suffisamment d'oxygène, c'est l'angor ou angine de poitrine. L'infarctus du myocarde est l'obstruction totale d'une artère coronaire. L'atteinte d'une artère irrigant le cerveau provoque un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique en cas d'obstruction ou hémorragique si l'artère se rompt. Les artères des membres inférieurs peuvent également être la cible de plaques d'athérome, provoquant une Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) [10].

En 2015, on estimait à 17,7 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardiovasculaires, soit 31 % de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, environ 7,4 millions étaient dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) [11].

La France est un pays à faible risque cardiovasculaire avec la Belgique, l'Italie, l'Espagne, la Grèce, le Luxembourg, la Suisse et le Portugal. En revanche, au Royaume-Uni, si la mortalité globale due aux maladies cardiovasculaires décline depuis 1990, la prévalence de l'ensemble des maladies cardiovasculaires se situait entre de 13 à 14 % en Angleterre et en Écosse en 2011 et les hospitalisations pour maladies cardiovasculaires étaient en augmentation de plus de 10 % [12]. En 2011/2012 au Canada, la prévalence estimée des patients atteints de maladie cardiovasculaire est de 6,2 % et celle des AVC est de 2,7 % chez les plus de 20 ans [13].

Le registre MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular Disease*) coordonné par l'OMS permet de suivre notamment l'incidence des cas d'infarctus du myocarde et de décès par maladie coronarienne. En France, les données récoltées dans le cadre de ce registre montrent un taux annuel moyen de mortalité pour 100 000 habitants égal à 135 (contre 322 pour la Grande Bretagne Nord) [14,15].

En 2013, la prévalence des patients français bénéficiant de l'Affection Longue Durée (ALD) « Accident vasculaire cérébral invalidant » était de 443 122 et celle des patients bénéficiant de l'ALD « Maladie coronaire » était de 1 292 603 [16].

Le risque cardiovasculaire est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement cardiovasculaire majeur sur une période donnée. Les recommandations des sociétés savantes

européennes (*European Society of Cardiology* et *European Atherosclerosis Society*) préconisent d'évaluer le risque cardio-vasculaire à 10 ans en prévention primaire chez les personnes âgées de 40 à 65 ans à l'aide de l'outil *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE). Cet outil n'est pas adapté pour les patients hypertendus sévères, diabétiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'hypercholestérolémie familiale. Le risque cardio-vasculaire est divisé en 4 niveaux : faible, modéré, élevé et très élevé comme le montrent les données présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : SCORE permettant d'évaluer le niveau de risque cardio-vasculaire d'un patient en Europe

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

3. MECANISME D'ACTION DES STATINES

2.3.1 LE CHOLESTEROL

2.3.1.1 Rôle

De formule brute $C_{27}H_{46}O$, le cholestérol a été mis en évidence pour la première fois par le chimiste français François Poulletier de La Salle en 1758. C'est est un lipide essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Il est un composant indispensable de la structure des membranes cellulaires et a également un rôle de précurseur dans la synthèse de nombreuses molécules : la vitamine D3, les acides biliaires, les corticostéroïdes (cortisol, cortisone et aldostérone) ainsi que les hormones sexuelles (testostérone, progestérone et œstrogènes). Les besoins journaliers en cholestérol varient de 1,2 à 1,5 grammes.

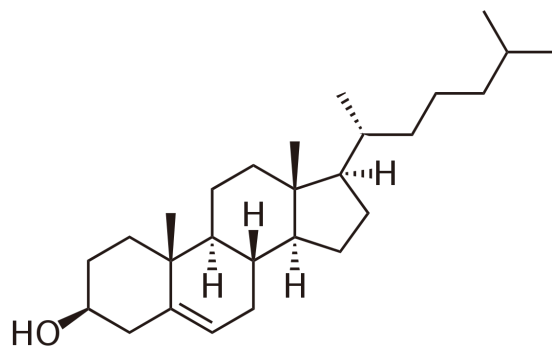


Figure 3 : Formule développée d'une molécule de cholestérol

2.3.1.2 Synthèse

Le cholestérol est un acide gras provenant pour 75 % de la biosynthèse endogène par le foie et pour 25 % de l'alimentation. Sa biosynthèse se déroule majoritairement dans le cytoplasme des cellules hépatiques et plus faiblement dans celui des cellules intestinales.

L'enzyme clé de la biosynthèse du cholestérol est l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase ou HMG-CoA réductase. Elle catalyse la transformation de l'HMG-CoA en acide mévalonique. C'est l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol. Différentes étapes enzymatiques se succèdent ensuite, aboutissant à la synthèse de farnésyl-pyrophosphate, précurseur du squalène.

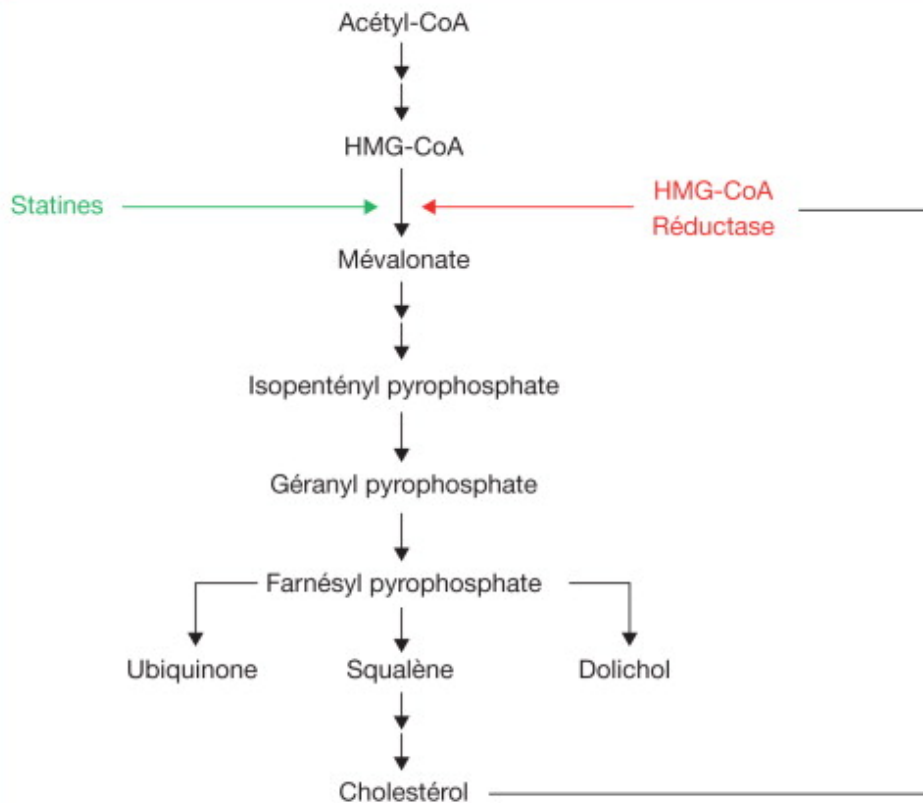


Figure 4 : Biosynthèse du cholestérol et mécanisme d'action des statines [17]

2.3.1.3 Transport

Le cholestérol étant une molécule hydrophobe, son transport en milieu plasmatique se fait à l'aide de transporteurs spécifiques, les lipoprotéines.

Le cholestérol synthétisé *de novo* est pris en charge par :

- Les lipoprotéines de faible densité (LDL ou *Low Density Lipoprotein*) qui transportent le cholestérol du foie vers les cellules périphériques de l'organisme. Elles représentent la part athérogène du cholestérol qui, en cas d'excès, va s'accumuler sur les parois des artères et s'oxyder. Cette accumulation va favoriser l'apparition de plaques d'athérome.
- Les lipoprotéines de haute densité (HDL ou *High Density Lipoprotein*) qui transportent le cholestérol des tissus et des artères vers le foie, seul organe capable d'éliminer le cholestérol dans la bile.

Le cholestérol issu de l'alimentation est transporté par les chylomicrons, de l'intestin vers la périphérie.

2.3.1.4 Élimination du cholestérol

Le cholestérol circule dans le sang sous forme libre ou à l'aide des lipoprotéines de transport. L'élimination du cholestérol est contrôlée dans le foie par une enzyme, la 7- α hydroxylase, qui transforme le cholestérol en acides biliaires, éliminés par la suite dans les selles.

2.3.2 LES STATINES

2.3.2.1 Structure chimique

Peu après la découverte du métabolisme du cholestérol dans les années 1960, Akura Endo, un chercheur japonais, découvrit en 1976 le premier inhibiteur de l'HMG-CoA réductase : la mévastatine, produite suite à la culture de *Penicillium citrinum*. Puis la lovastatine fut synthétisée et le laboratoire pharmaceutique Merck Sharp and Dohme (MSD) lança les premiers essais cliniques [17]. Son AMM fut délivrée par la FDA en 1987.

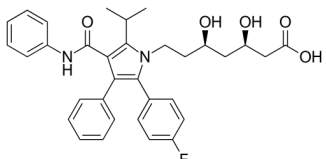
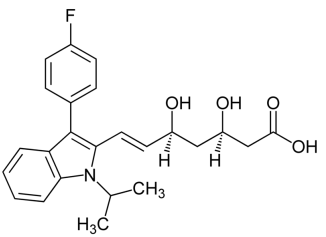
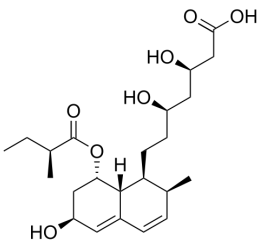
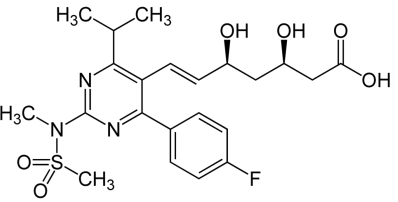
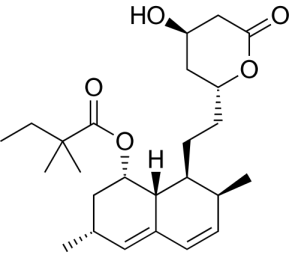
La pravastatine et la simvastatine sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase issus de la culture fongique. L'atorvastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine sont des composés purement synthétiques. Ces statines comportent une partie analogue à l'HMG-CoA ainsi que des substrats permettant la liaison covalente à l'HMG-CoA réductase et des groupements chimiques conférant des propriétés pharmacocinétiques différentes selon les statines.

L'atorvastatine, la fluvastatine et la simvastatine sont des composés plus lipophiles que la pravastatine et la rosuvastatine.

La simvastatine et la pravastatine agissent comme des inhibiteurs spécifiques, réversibles et compétitifs de l'HMG-CoA réductase. La rosuvastatine et l'atorvastatine sont des inhibiteurs de longue durée de cette enzyme.

Toutes les statines sont administrées sous forme active à l'exception de la simvastatine qui se présente sous la forme d'une prodrogue inactive dont la lactone sera hydrolysée dans le foie.

Tableau 4 : Description des statines commercialisées en France en 2018

Formule chimique	ATC	AMM	Spécialités	Dosages (mg)
ATORVASTATINE 	C10AA05	mars 1997	Tahor [®] et génériques	10, 20, 40 et 80
FLUVASTATINE 	C10AA04	septembre 1995	Lescol [®] , Fractal [®] et génériques	20, 40 et 80 LP (Libération Prolongée)
PRAVASTATINE 	C10AA05	mars 1997	Elisor [®] , Vasten [®] et génériques	10, 20, 40
ROSUVASTATINE 	C10AA07	juin 2006	Crestor [®]	5, 10 et 20
SIMVASTATINE 	C10AA01	mai 1988	Zocor [®] , Lodales [®] et génériques	10, 20 et 40

2.3.2.2 Mécanisme d'action

Les statines sont des inhibiteurs compétitifs et sélectifs de l'HMG-CoA réductase. L'action hypocholestérolémiant des statines se réalise à deux niveaux :

- Par l'inhibition sélective et compétitive de l'HMG-CoA réductase qui catalyse la formation du mévalonate en cholestérol au niveau hépatique. La réduction du taux de cholestérol intracellulaire au niveau hépatique permet l'augmentation du nombre de récepteurs aux LDL-C à la surface des hépatocytes. Les LDL-C sont alors captés et éliminés.
- Par leur action inhibitrice de la synthèse hépatique du VLDL-C (précurseur du LDL-C). La production de LDL-C est ainsi diminuée.

Il en résulte ainsi une baisse du taux plasmatique de cholestérol.

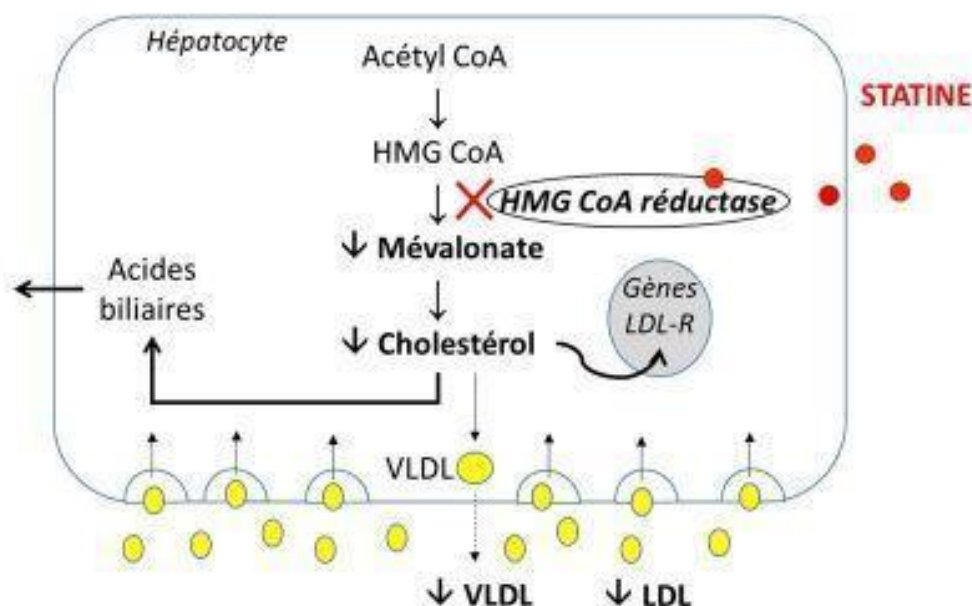


Figure 5 : Mécanisme d'action des statines [18]

2.3.2.3 Pharmacocinétique

Absorption :

L'absorption des statines se fait en moins de 2 heures sauf pour la rosuvastatine pour laquelle la Concentration maximale (Cmax) est atteinte en 5 heures. La biodisponibilité (BD) des statines est inférieure à 25 % à l'exception de celle de l'atorvastatine qui est supérieure à 95 %. La forme à Libération Prolongée (LP) de la fluvastatine permet une absorption ralentie de 60 % ainsi qu'un temps de séjour plasmatique supérieur de 4 heures à celui de la fluvastatine à libération immédiate.

Distribution :

A l'exception de la pravastatine, les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques (majoritairement l'albumine). La prise d'un médicament se liant également aux protéines plasmatiques pourra provoquer des variations de la concentration des statines ou du médicament co-administré par déplacement de cette liaison selon l'affinité des deux médicaments en compétition.

Métabolisme :

L'atorvastatine et la simvastatine ont des métabolites actifs après le premier passage hépatique. L'effet de premier passage hépatique est important, ce qui explique la faible biodisponibilité des statines. L'isoenzyme 3A4 du Cytochrome P450 (CYP 450) est impliquée dans le métabolisme de l'atorvastatine, la fluvastatine et la simvastatine et, dans une moindre mesure, de la rosuvastatine. Ainsi, la rosuvastatine et la pravastatine sont les statines les moins soumises aux interactions impliquant des médicaments inhibiteurs ou inducteurs des isoenzymes 3A4 et 2C9 du CYP 450. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs des CYP 3A4 comme le fluconazole, la ciclosporine, l'amiodarone ou l'amlodipine peut provoquer une augmentation des concentrations sanguines de statine, exposant le patient à un risque accru d'effets indésirables, plus particulièrement des rhabdomyolyses et autres troubles musculaires. Le CYP 2C9 est inhibé par la fluvastatine : la co-administration de substrats de cette isoenzyme expose à un risque de surdosage en médicament concomitant.

Élimination :

Les statines sont majoritairement éliminées par voie biliaire. La rosuvastatine possède la demi-vie la plus longue (19 heures) et la simvastatine possède la demi-vie la plus courte (2 heures). Il convient d'être prudent pour les patients ayant des troubles rénaux devant le risque d'accumulation en cas de forte dose de statine ou en cas de diminution de la fonction rénale. Les patients seraient ainsi exposés à une accumulation de statine ce qui exacerberait les effets indésirables.

Tableau 5 : Principales propriétés pharmacocinétiques des statines

	Absorption		Distribution		Métabolisme			Élimination			
	Cmax (h)	BD	LPP (%)	VD (L)	EPPH (%)	CYP3A4	CYP2C9	Transporteurs membranaires	Voie biliaire (%)	T1/2 (h)	Clairance (L/min)
Atorvastatine	1 à 2	95 à 99	> 98	381	-	substrat	-	-	majoritaire	14	-
Fluvastatine		24	> 98	330	-	substrat	inhibiteur	-	93	2,3 +-0,9	1.8 +- 0.8
Pravastatine	1 à 1,5	18	50	0,5 l/kg	66	-	-	-	80	1,5 à 2	-
Rosuvastatine	5	20	90	134	-	Substrat mineur	-	OATP-C	90	19	-
Simvastatine	1 à 2	5	95		Important	Substrat	-	OATP1B1	60	2	-

Cmax : Concentration plasmatique maximale ;
 BD : Biodisponibilité ;
 LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques ;
 EPPH : Effet de Premier Passage Hépatique ;
 T1/2 : Temps de demi-vie ;
 VD : Volume de Distribution.

2.3.2.4 Indications

L'ensemble des statines commercialisées en France ont pour indication thérapeutique l'hypercholestérolémie. Cette indication comprend l'hypercholestérolémie primaire (hypercholestérolémie familiale hétérozygote) et les hyperlipidémies mixtes (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson). La prise d'une statine doit se faire en complément de mesures hygiéno-diététiques (activité physique régulière, réduction de l'apport d'acides gras saturés, perte de poids, contrôle de l'alimentation...) et lorsque la réponse à ces mesures seules n'était pas suffisante. Le mécanisme d'action des statines va permettre de réduire le taux de cholestérol total, de LDL-C et des TG.

Les statines ont deux autres indications : la prévention primaire et la prévention secondaire des événements cardiovasculaires. La prévention primaire correspond à la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément de règles hygiéno-diététiques et de la prise en charge des autres facteurs de risque. L'atorvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine possèdent cette indication. La prévention secondaire correspond à la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable ainsi qu'un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la prise en charge des autres facteurs de risque. Seules la fluvastatine, la rosuvastatine et la pravastatine possèdent cette indication.

Enfin, la pravastatine a une dernière indication : la réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

2.3.2.5 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus connus liés à la prise de statines sont les affections musculo squelettiques (myalgies, rhabdomyolyses, myopathies, crampes musculaires). En août 2011, l'arrêt de commercialisation de la cérivastatine par le laboratoire titulaire suite à plusieurs cas de décès par rhabdomyolyse a contribué à la notoriété de ces effets. Cette statine était alors fréquemment associée au gemfibrozil, un fibrate inhibiteur du CYP 3A4 qui provoquait un surdosage en cérivastatine responsable de l'apparition des troubles musculaires [6]. Une atteinte musculaire se caractérise par des douleurs ou une faiblesse musculaire et par un dosage sanguin des CPK (Créatine Phospho Kinase) supérieur à 10 fois la normale [18]. Lorsque l'atteinte musculaire s'aggrave et se transforme en rhabdomyolyse, une insuffisance surrénalienne aiguë

secondaire à la myoglobulinurie peut apparaître, responsable des rares cas de décès. Ce risque d'effet indésirable est dépendant de la dose.

D'autres effets indésirables sont rapportés comme fréquents dans les RCP des statines : réactions allergiques, hyperglycémies, céphalées, troubles digestifs (constipation, nausées, diarrhées...). Les statines sont également à l'origine d'atteintes hépatiques se traduisant par une augmentation du taux sérique des transaminases.

Les statines sont des médicaments pris au long cours par de nombreux patients en France et dans le monde : il est donc essentiel que leur sécurité d'emploi soit garantie et qu'une surveillance continue. C'est dans le cadre de cette surveillance que les signaux de dépressions / IMV ont été mis en évidence.

3.1. PRESCRIPTION DES STATINES

1.4.1 DONNEES DE PRESCRIPTION

En 2010, le Tahor[®] (atorvastatine) était le médicament le plus vendu en officine en valeur suivi par le Crestor[®] (rosuvastatine) en 4^{ème} position [19]. En 2012, selon l'Assurance Maladie, 6,4 millions de patients français suivaient un traitement par statine, avec chaque année, 1 million supplémentaire de patients traités. Le montant remboursé pour cette classe médicamenteuse représentait 1,2 milliards d'euros en 2012.

En 2017, l'Assurance Maladie a remboursé 36 311 266 boîtes de statines délivrées en pharmacie de ville pour un montant de 411 499 602 € [20]. Ces chiffres ne correspondent pas à l'ensemble des statines prescrites en France en 2017 puisqu'ils ne comprennent pas les statines prescrites à l'hôpital dans le cadre d'un séjour hospitalier.

Ainsi, l'atorvastatine était la statine la plus prescrite en ville et la fluvastatine la moins prescrite. La rosuvastatine (Crestor[®]) représente plus de 20 % des statines prescrites en France mais 38 % des remboursements. Cette statine coûte donc chaque année plus cher que l'atorvastatine, qui représente pourtant 40 % des délivrances, en dépit d'une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau 5, c'est-à-dire faible en comparaison des autres statines et du fait qu'il n'existe pas de génériques.

La HAS rappelle que la simvastatine et l'atorvastatine sont les statines à privilégier en raison de leur meilleur coût-efficacité. En cas d'intolérance, une autre statine peut être utilisée [2].

Tableau 6 : Données de remboursement des statines par l'Assurance Maladie (nombre de boîtes et montant remboursé) en France en 2017 issues de Medic'AM

Statine	ATC	Nombre de boîte remboursé	Montant remboursé (€)
Atorvastatine	C10AA05	14 409 432	145 369 646
Fluvastatine	C10AA04	1 005 956	7 532 398
Pravastatine	C10AA03	6 781 555	54 424 091
Rosuvastatine	C10AA07	7 414 395	156 976 869
Simvastatine	C10AA01	6 699 928	47 196 598
Total	C10AA	36 311 266	411 499 602

1.4.2 RECOMMANDATION DE PRISE EN CHARGE

En février 2017, la HAS a publié une mise à jour des recommandations concernant le repérage d'une anomalie lipidique dans le cadre de l'évaluation du risque cardiovasculaire global ainsi que les modalités de prise en charge de l'hypercholestérolémie. Elle préconise l'utilisation de l'outil SCORE pour évaluer le risque cardiovasculaire chez l'adulte âgé de 40 à 65 ans en tenant compte du sexe, de l'âge, du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et de la concentration en cholestérol total. Chez les patients de plus de 65 ans, le risque cardiovasculaire augmente du seul fait de l'avancement de l'âge. Il est donc recommandé de tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque, des comorbidités et fragilités du patient, de la balance bénéfice risque des traitements instaurés et du choix du patient en l'absence d'outil d'évaluation du risque cardiovasculaire [2].

Tableau 7 : Interventions thérapeutiques recommandées par la HAS selon le risque cardiovasculaire [21]

Niveau de risque cardiovasculaire	SCORE	Objectif LDL-C g/L (mmol/L)	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Faible	< 1 %	< 1,9 (4,9)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie
Modéré	≥ 1 % ; < 5 %	< 1,3 (3,4)		+ Traitement hypolipidémiant
Élevé	≥ 5 % ; < 10 %	< 1,0 (2,6)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie
Très élevé	≥ 10 %	< 0,70 (1,8)	+ Traitement hypolipidémiant	+ Intensification du traitement hypolipidémiant

Les modifications du mode de vie sont recommandées pour chaque patient lorsque la concentration en LDL-C est supérieure à l'objectif thérapeutique, quel que soit son niveau de risque cardiovasculaire. Ces modifications consistent en une modification des habitudes alimentaires, la pratique d'une activité physique régulière ainsi que l'arrêt du tabac et la diminution de la consommation d'alcool. Dans chacun de ces points, une aide pourra être proposée au patient par l'intermédiaire de nutritionniste, addictologue et des objectifs simples et adaptés seront proposés au patient.

Une alimentation de type méditerranéenne permet de réduire le risque cardiovasculaire : consommation de fruits et de légumes riches en polyphénols, de poissons, d'huile d'olive, d'antioxydants (aliments riches en vitamines et caroténoïdes) et réduction des apports en sel. La consommation d'acides gras insaturés d'origine animale (volaille) et végétale (huile d'olive, de colza, de soja ou de noix, margarines), de fibres alimentaires (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes, *etc.*) et la réduction des excès d'acides gras saturés d'origine animale (viande rouge, fromage, beurre *etc.*) ou végétale (huile de palme, coprah, *etc.*) permet d'améliorer le profil lipidique. Enfin, la consommation d'alcool doit être fortement limitée.

Il convient d'être prudent concernant ces recommandations chez les personnes âgées car elles sont plus sujettes aux risques de dénutrition.

Tableau 8 : Recommandations de prescription des statines selon le pourcentage de réduction du LDL-C recherché selon la Haute Autorité de Santé [21]

Statines	Posologies (mg/jour)				
	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.

En l'absence de données chez les patients de plus de 80 ans, l'instauration d'un traitement en prévention primaire n'est pas recommandée. Cependant, si des facteurs de risque cardiovasculaire sont déjà identifiés et en l'absence de pathologie grave réduisant l'espérance de vie, il est possible d'initier ou de poursuivre un traitement bien toléré après discussion avec le patient. En prévention secondaire, les règles générales de prise en charge s'appliquent hormis en cas de fragilité majeure ou espérance de vie limitée.

MB. Mortensen et BG. Nordestgaard ont comparé l'utilité et l'efficacité des cinq principales recommandations de sociétés savantes pour la prescription de statines en prévention primaire. En appliquant ces recommandations à une cohorte populationnelle danoise, ils ont déterminé le nombre de patient éligible à chacune de ces recommandations puis ont estimé le pourcentage d'évènements cardiovasculaires prévenus. Ainsi, les recommandations de la *European Society of Cardiology* (ESC) et de la *European Atherosclerosis Society* (EAS) permettent l'inclusion d'un nombre plus faible de patient mais offre une meilleure efficacité [22].

Les recommandations européennes, en comparaison aux recommandations américaines et canadiennes, sont celles qui proposent les seuils de LDL-C plus élevés pour initier un traitement par statine du fait du plus faible risque de pathologies cardiovasculaires dans la population européenne.

Table 3. Percentage of Participants Eligible to Use Statins for Primary Prevention and the Estimated Percentage of ASCVD Events That Could Have Been Prevented by Using High-Intensity Statins for 10 Years*

Variable	CCS	ACC/AHA	NICE	USPSTF	ESC/EAS
Eligible for statins	44	42	40	31	15
Events prevented	34	34	32	27	13

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CCS = Canadian Cardiovascular Society; EAS = European Atherosclerosis Society; ESC = European Society of Cardiology; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

* Values are percentages.

PARTIE 2 : LA DEPRESSION

1. INTRODUCTION

1.1. DEFINITIONS

Selon l’OMS, « la dépression constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration » [23]. Cette pathologie psychiatrique se classe dans les troubles de l’humeur et se manifeste le plus souvent sous la forme d’épisodes : les épisodes dépressifs majeurs (EDM).

Le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) est un manuel édité par l’*American Psychiatric Association* (APA) et mis à jour en mai 2013. Il apporte une aide aux professionnels de santé dans le diagnostic de la dépression selon les 5 critères cliniques suivants [24,25] :

- A. Présence d’au moins 5 des symptômes suivants pendant une durée minimale de 2 semaines. Ces symptômes doivent représenter un changement par rapport au fonctionnement antérieur du patient et peuvent être signalés par le patient lui-même ou par son entourage. Au moins l’un de ces symptômes est soit une humeur dépressive (premier critère), soit une diminution marquée de l’intérêt ou du plaisir (second critère).
- 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours
 - 2) Diminution marquée de l’intérêt ou du plaisir pour la majorité des activités, pratiquement toute la journée et presque tous les jours
 - 3) Perte ou gain de poids significatif en l’absence de régime (modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %)
 - 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
 - 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur
 - 6) Fatigue ou perte d’énergie
 - 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée pouvant être délirante
 - 8) Diminution de l’aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision
 - 9) Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis

- B. Présence de symptômes ne répondant pas aux critères de l'épisode mixte de dépression
- C. Présence d'une souffrance cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale
- E. Le patient n'a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque

Les critères du DSM-5 diffèrent de ceux du DSM-4 par le retrait du critère concernant le deuil : « Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil ».

La HAS propose également une définition de la dépression basée sur la 10^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) éditée par l'OMS. Un épisode dépressif est un épisode d'une durée supérieure ou égale à 2 semaines, accompagné de symptômes quasi-quotidiens perturbant la vie professionnelle et sociale et provoquant une détresse significative [26].

L'épisode dépressif est caractérisé si le patient présente au moins deux symptômes principaux parmi les trois suivants :

- humeur dépressive
- abattement ou perte d'intérêt pour les activités habituellement agréables
- augmentation de la fatigabilité

Et au moins deux des sept autres symptômes listés ci-dessous :

- diminution de la capacité d'attention et de concentration
- baisse de la confiance en soi
- sentiment de culpabilité et d'inutilité
- perspectives négatives et pessimistes pour le futur
- troubles du sommeil
- perte d'appétit
- idées suicidaires

Tableau 9 : Critères définissant un épisode dépressif selon les critères de l'OMS [27]

Intensité	CIM-10		Retentissement sur le mode de vie du patient
	Symptômes principaux	Autres symptômes	
Léger	2	2	Activités de la vie quotidienne poursuivies mais avec un effort supplémentaire
Modéré	2	3 à 4	Dysfonctionnement se situant entre l'épisode léger et l'épisode sévère
Sévère	3	> 4	Difficultés considérables voire incapacité à mener les activités professionnelles, sociales ou relationnelles

En France, les patients adultes souffrant de troubles dépressifs récurrents ou persistants bénéficient de l'Affection de Longue Durée (ALD) n°23 : « Affections psychiatriques de longue durée » et bénéficient à ce titre d'un remboursement des soins et prestations de santé par la Sécurité Sociale à hauteur de 100 % [29].

Lorsque la dépression est de longue durée ou récurrente, elle peut porter atteinte à la capacité des personnes à fonctionner au travail ou à l'école, ou à gérer les situations de la vie quotidienne. Dans les cas les plus graves, elle peut conduire au suicide.

1.2. PRINCIPAUX TRAITEMENTS DE LA DEPRESSION

Lorsqu'elle est légère, la dépression peut être prise en charge sans médicament, par une psychothérapie ou par une attention accrue de l'entourage (attitude de confiance, de soutien, d'écoute). Cependant, lorsqu'elle est modérée ou sévère, un traitement médicamenteux peut être mis en place en sus de la thérapie par le dialogue. La Figure 6 représente les recommandations de prise en charge de la dépression selon son intensité, et les principaux traitements sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10 : Description des médicaments antidépresseurs bénéficiant d'une AMM en France en 2018

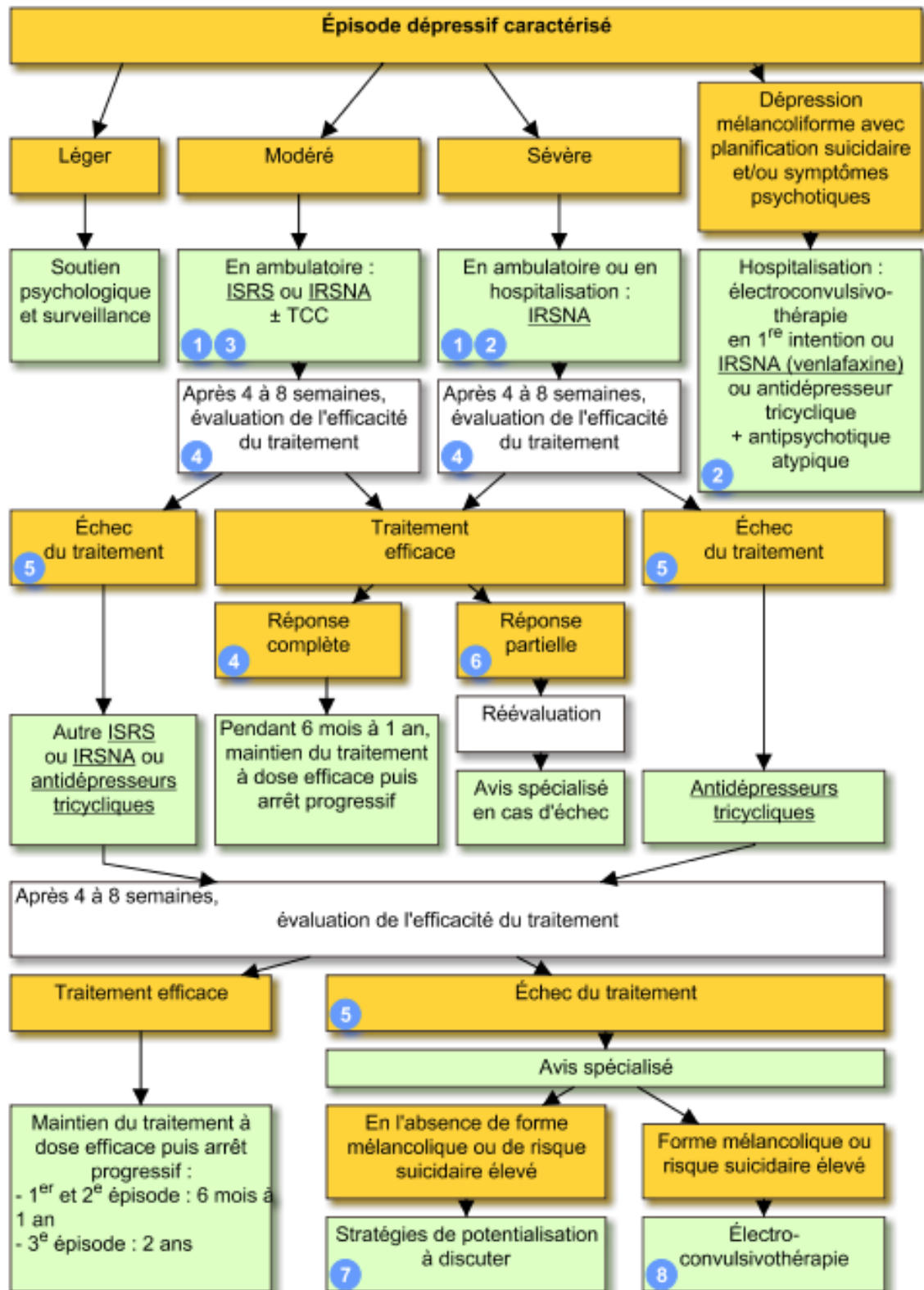
Classe	DCI	Princeps	Mécanisme d'action	Indication		
Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)	Citalopram	Séropram [®]	Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine (5-HT) permettant l'augmentation de la concentration intra synaptique de ce neuromédiateur	Épisodes dépressifs majeurs (EDM) 1 ^{ère} intention		
	Escitalopram	Séroplex [®]				
	Fluoxétine	Prozac [®]				
	Fluvoxamine	Floxyfral [®]				
	Paroxétine	Deroxat [®]				
	Sertraline	Zoloft [®]				
Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN)	Venlafaxine	Effexor [®]	Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA) permettant l'augmentation de la concentration intra synaptique de ces neuromédiateurs	EDM 1 ^{ère} intention		
	Duloxétine	Cymbalta [®]				
	Milnacipran	Ixel [®]				
Imipraminiques	Clomipramine	Anafranil [®]	Diminution de la recapture présynaptique de la NA et de la 5-HT dont la transmission synaptique est facilitée	EDM, Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC), préventions des attaques de panique avec ou sans agoraphobie, énurésie nocturne de l'enfant*, douleurs neuropathiques de l'adulte et certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies**		
	Amoxapine	Défanyl [®]				
	Dosulépine	Prothiaden [®]				
	Amitriptyline	Laroxyl [®] Elavil [®]				
	Imipramine	Tofranil [®]			Diminution de la recapture présynaptique de la NA	EDM, douleurs neuropathiques de l'adulte, énurésie nocturne de l'enfant*
	Doxépine	Quitaxon [®]				
	Trimipramine	Surmontil [®]				
	Maprotiline	Ludiomil [®]		EDM		

Classe	DCI	Princeps	Mécanisme d'action	Indication
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) Autres antidépresseurs	Iproniazide	Marsilid®	Inhibiteur non sélectif de la MonoAmine Oxydase	EDM Pas en 1 ^{ère} intention
	Moclobémide	Moclamine®	Sélectifs de la mono amine oxydase A	EDM
	Miansérine	Athymil®	Augmente la libération de la noradrénaline centrale et inhibe plus faiblement la recapture de la noradrénaline	EDM
	Mirtazapine	Norset®	Antagoniste α_2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale.	
	Tianeptine	Stablon®	Modulerait la neurotransmission glutamatergique synaptique	
	Agomélatine	Valdoxan®	Agoniste mélatoninergique (récepteurs MT1 et MT2) et antagoniste des récepteurs 5HT2c	EDM chez l'adulte
	Vortioxétine	Brintellix®	Modulerait directement l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT)	

* dans les cas où toute pathologie organique a été exclue

** en association avec un traitement neuroleptique

Figure 6 : Recommandations de prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé [30]



2. EPIDEMIOLOGIE

L'OMS classe la dépression comme la maladie mentale la plus fréquente, touchant plus de 300 millions de personnes à travers le monde, traduisant une augmentation de plus de 18 % de la prévalence de cette maladie entre 2005 et 2015. Elle pourrait devenir la première cause d'invalidité devant les maladies cardiovasculaires en 2020. Outre la souffrance engendrée par la dépression et l'altération de la vie professionnelle, sociale et familiale, cette pathologie est la cause de près de 800 000 suicides chaque année dans le monde [31].

Une enquête de l'Institut National de Prévention de l'Éducation pour la Santé (INPES) estime la prévalence annuelle des épisodes dépressifs en France à 8 % chez les 18-75 ans et une première apparition d'un épisode dépressif majeur à l'âge de 30 ans. Les femmes seraient deux fois plus touchées que les hommes [32]. En 2016, 177 610 nouveaux patients ont bénéficié de l'ALD « Affections psychiatriques de longue durée », soit un taux d'incidence de 289 pour 100 000 personnes [33].

Tableau 11 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en population générale en France [32]

2010 N (%)	Hommes	Femmes	Total
15-19 ans	3,7	9,3	6,4
20-34 ans	7,0	13,2	10,1
35-54 ans	7,3	10,7	9,0
55-75 ans	6,2	6,6	4,7
Total	5,6	10,0	7,8

Ainsi, la dépression est une pathologie pouvant affecter les patients à tout âge de la vie avec une prévalence variable. Cependant, les statines sont des médicaments prescrits à une population généralement âgée, nous allons donc nous intéresser particulièrement à la survenue de la dépression dans cette tranche de population.

La Haute Autorité de Santé en France définit une personne âgée comme une personne de plus de 65 ans [35]. Cette limite est également celle de la base de données bibliographiques MedLine qui utilise l'adjectif « Aged » pour parler d'une personne de 65 à 79 ans et « Aged, 80 and over » pour caractériser les personnes de plus de 80 ans [36]. En revanche, l'OMS définit la personne âgée comme une personne de plus de 60 ans [37]. Cette différence peut s'expliquer par la variabilité de l'espérance de vie, des conditions socio-économiques et des avancées médicales selon les différents pays du monde.

Au 1^{er} janvier 2018, la France compte 67,2 millions d'habitants dont 19,6 % de personnes de plus de 65 ans [38]. Cette population de personnes âgées, grandissante, est soumise à des changements physiopathologiques liés à l'avancement de l'âge. En effet, le vieillissement s'accompagne d'une diminution des performances physique et intellectuelle, d'une hausse de la prévalence des pathologies, notamment les maladies chroniques, et de changements sociaux (retraite, *etc.*). Les principales comorbidités dans la population générale âgée de 65 ans et plus sont les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), les démences et autres troubles mentaux, les maladies ostéo-articulaires et respiratoires ainsi que les cancers) [39,40]. Les changements sociaux apparaissent généralement suite au départ à la retraite et peuvent être la cause d'une baisse des activités liées à la vie sociale, d'un isolement et d'une prise de conscience des fragilités de l'entourage (maladies et décès qui surviennent dans la famille, les amis, chez les personnes du même âge...). La prise de conscience pour les patients de leurs propres limites peut être un facteur favorisant la survenue d'une dépression.

Les estimations de la prévalence de la dépression en France chez les plus de 65 ans sont variables, allant de 5,3 % à 15,9 % selon les études [41,42]. Le diagnostic d'un épisode dépressif devient alors plus difficile en raison de plaintes somatiques ou de troubles cognitifs inhérents au vieillissement. Un épisode dépressif peut également inaugurer ou être secondaire à une maladie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, *etc.*).

3. LA DEPRESSION COMME EFFET INDESIRABLE

3.1. ESSAIS CLINIQUES VS ETUDES POST COMMERCIALISATION

L'article R1121-1 du Code de la Santé Publique indique que les essais cliniques de médicaments ont pour but de « déterminer ou confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité » [43]. Les essais cliniques, indispensables pour démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement, ne permettent un suivi de l'apparition des effets indésirables qu'à court terme et se déroulent généralement dans une population homogène, exempte de comorbidités. De plus, les personnes fragiles (femmes enceintes, enfants, personnes âgées) ne sont généralement pas incluses dans ces essais. Il est donc difficile d'extrapoler directement leurs résultats dans la population générale. De plus, des effets indésirables non mis en évidence au cours des essais cliniques peuvent apparaître par la suite lors de l'exposition plus large au produit. Ainsi, les études pharmaco épidémiologiques et les données de pharmacovigilance permettent une surveillance des effets indésirables des médicaments une fois commercialisés.

Afin de surveiller un médicament, différentes mesures sont mises en place. Les laboratoires titulaires de l'AMM d'un médicament doivent soumettre un *Periodic Safety Update Report* (PSUR) à intervalle régulier à l'autorité de santé dont ils dépendent. Ce rapport comprend l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité recueillies au niveau international par le titulaire, notamment une revue des cas d'effets indésirables liés au produit et apparus au cours de l'intervalle de temps considéré, ainsi qu'une revue cumulative de l'ensemble des données de sécurité depuis la commercialisation du médicament. Les effets indésirables notifiés aux CRPV par les professionnels de santé ou les patients, la publication d'articles scientifiques rapportant des résultats d'études épidémiologiques ou des *case report* peuvent amener au déclenchement d'un signal de sécurité. Des mesures additionnelles de sécurité peuvent être mises en place comme un Plan de Gestion des Risques (PGR) ainsi que des études épidémiologiques ou enquête *ad hoc* post-commercialisation afin d'évaluer un risque de sécurité particulier dans une population donnée. Enfin, les études pharmaco-épidémiologiques peuvent être utilisées pour évaluer l'utilisation et la sécurité d'emploi des médicaments en vie réelle.

Martin *et al.* ont comparé les données démographiques (âge, sexe) et les schémas de traitements appliqués (dosage, durée, traitements associés...) d'une population de patients incluse dans les études cliniques par rapport à la population de patients réellement traitée par ce médicament ainsi que par rapport aux patients ayant rapportés des effets indésirables avec ce médicament après sa commercialisation. Dans le cas de la simvastatine, les données d'essais cliniques ont été comparées à un échantillonnage des patients ayant bénéficié d'un remboursement de simvastatine dans la région Aquitaine par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Sociaux (CNAM-TS) et aux données recueillies dans la BNPV. Les résultats montrent que le ratio hommes/femmes est de 4,6 dans la population des essais cliniques, 1 dans l'échantillon en vie réelle issu de la CNAM-TS et 1,5 dans les caractéristiques des fiches de recueil d'effets indésirables issues de la BNPV. Concernant l'âge, 39 % des hommes et 52 % des femmes issus de la CNAM-TS avaient un âge supérieur à celui des patients inclus dans les essais cliniques (allant de 35 à 70 ans pour les hommes et 40 à 70 ans pour les femmes). Enfin, les auteurs ont observé que 43 % des patients sous simvastatine dans la population en vie réelle avaient une contre-indication médicamenteuse alors que ce n'était le cas pour aucun patient lors des essais cliniques. La validité de l'extrapolation des résultats des essais cliniques à la population générale, en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi, pose donc question [44].

3.2. LA DEPRESSION COMME EFFET INDESIRABLE

Certains médicaments sont connus pour induire le développement de dépressions. C'est le cas du topiramate (Epitomax[®] et génériques), un antiépileptique pour lequel la survenue de dépression a été mise en évidence dès les essais cliniques et qui est rapporté à une fréquence importante (supérieure à 1/10). C'est également le cas de la méfloquine (Lariam[®]) indiquée dans la chimioprophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant et qui est à l'origine de dépressions et anxiétés à une fréquence comprise entre 1/10 et 1/100. D'autres médicaments ont vu les rubriques « Mises en gardes spéciales et précaution d'emploi » et « Effets indésirables » de leurs RCP renforcées par l'ajout de troubles psychiatriques de type dépressions suite à l'évaluation de données post AMM de pharmacovigilance (méta analyses, études pharmaco-épidémiologiques, revues cumulatives de cas de pharmacovigilance...). C'est le cas du dutastéride, un médicament prescrit dans le cadre du traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate [45]. Un rectificatif d'AMM a été autorisé en mars 2015 afin d'ajouter l'effet indésirable psychiatrique « humeur dépressive » avec une fréquence indéterminée dans le RCP suite à l'évaluation des effets indésirables de ce médicament rapportés après la commercialisation.

Parmi les statines, seuls les RCP de la rosuvastatine et de la simvastatine mentionnent l'apparition de dépressions à une fréquence indéterminée. Cet effet n'a pas été mis en évidence lors des essais cliniques mais a été rapporté grâce à des notifications de pharmacovigilance reçues une fois ces deux médicaments commercialisés.

Dans le cas de la rosuvastatine, un PGR a été mis en place afin d'évaluer les données de sécurité d'emploi du Crestor®. L'évaluation des données issues des PSURs de novembre 2007 à novembre 2011 a conclu à la nécessité d'intégrer les dépressions dans les risques importants identifiés. Suite à l'évaluation de ces données par la *Medicines and Health products Regulatory Agency* (MHRA, agence du médicament du Royaume-Uni), l'effet indésirable « dépression » a également été ajouté dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP de ce médicament le 21 juin 2006 [46].

Concernant la simvastatine, l'effet indésirable « dépression » a été ajouté dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP des spécialités contenant de la simvastatine en 2010. A ce jour, il n'y a pas de données officielles faisant état du risque de dépression chez les sujets traités par les statines autres que la rosuvastatine et la simvastatine.

4. HYPOTHESE DE SURVENUE DE DEPRESSIONS CHEZ LES PATIENTS SOUS STATINE

Ainsi, aucune donnée concernant la survenue de dépressions associée à la prise de statine n'a été retrouvée lors des études cliniques de phase I à III. La littérature scientifique quant à elle offre des données contradictoires à ce sujet.

Le mécanisme de survenue de la dépression, lorsque son étiologie est médicamenteuse, n'est pas clairement élucidé. Une étude de Harrison et Ashton en 1994 émettait l'hypothèse que la dépression soit liée à la diminution du cholestérol plasmatique qui entrainerait une baisse du cholestérol membranaire cérébral [47]. En effet, le cholestérol a un rôle structural important au sein des membranes cellulaires et sa diminution pourrait affecter les échanges de neurotransmetteurs et notamment réduire l'activité sérotoninergique, impliquée dans des troubles comme la dépression et l'anxiété, voire même avoir une action directe sur la fonction cérébrale [48]. Cependant, d'autres études estiment que les statines permettent la réduction des plaques d'athérome et donc des cytokines pro inflammatoires. Par le mécanisme, elles possèderaient donc potentiellement un effet antidépresseur puisque la dépression est associée à une augmentation des marqueurs de l'inflammation [49–51].

Dès 1992, le journal *The Lancet* publie les *case report* de 4 patientes traitées par pravastatine pour une hypercholestérolémie. Parmi elles, 3 ont développé des symptômes dépressifs modérés réversibles à l'arrêt de la statine et la dernière a subi une aggravation de sa pathologie psychiatrique sous-jacente incluant une tendance aux idées suicidaires, également réversible à l'arrêt de la pravastatine [52]. Ce premier article a suscité la publication d'autres cas de troubles psychiatriques apparus suite à une instauration de traitement par statine, notamment des troubles psychiatriques délirants, agitations, tendances au suicide [53]. En 2014 à Taïwan, une étude populationnelle a montré que les patients mis sous statine suite à un AVC avaient 1,52 fois plus de risque de développer des troubles dépressifs que les patients non mis sous statines suite à un AVC [54]. En 2017, alors que l'équipe de recherche taiwanaise mettait en évidence le fait que des dépressions post AVC étaient plus fréquentes chez les patients sous statines que chez ceux qui n'en avaient pas [54], une autre équipe coréenne de chercheurs a montré que les patients traités par statine suite à un AVC avaient moins de risque de développer une dépression post AVC [55]. Une méta-analyse menée par Parsaik AK *et al.* retrouve en effet un rôle protecteur des statines sur le risque de dépression [56]. Un essai clinique randomisé en double aveugle réalisé en Iran a montré que l'ajout d'atorvastatine dans le traitement de patients

souffrant de troubles dépressifs majeurs permet une réduction significativement plus rapide des symptômes chez les patients sous citalopram (40 mg par jour) et atorvastatine (20 mg par jour) par rapport aux patients sous citalopram et placebo [57]. Un an plus tard, un autre article scientifique mettait en évidence le fait que les patients souffrant de dépression et conjointement traités par statine présentaient une amélioration plus rapide de leurs symptômes dépressifs que le groupe contrôle non traité par statine à 1 an [58]. Plus récemment, en 2016, une méta analyse sur des essais cliniques randomisés en double aveugle concluait que la prise de statine permettait d'améliorer significativement les symptômes dépressifs [59].

Des auteurs américains ont comparé le risque de développer des troubles psychiatriques chez les utilisateurs persistants (traitement continu pendant au moins 2 ans) et non persistants de statines. Ils n'ont pas observé de différence significative entre ces 2 populations quant à la survenue de dépressions. Cependant, les utilisateurs non persistants étaient davantage sujets à la survenue de pathologies psychiatriques de type schizophrénie, psychoses et troubles cognitifs [60]. Aucune association entre le taux de cholestérol et la survenue de symptômes dépressifs n'a été mise en évidence dans une cohorte d'hommes âgés de plus de 70 ans en Finlande [61]. En 2012, une revue de la littérature a été publiée dans la *European Society of Cardiology* et 8 publications ont ainsi été analysées concernant la relation possible entre la baisse du taux de cholestérol et la survenue possible de troubles de l'humeur (incluant notamment les dépressions) [62]. Des résultats contradictoires ont été retrouvés puisque 4 études ne montraient aucune baisse ou hausse de la fréquence des dépressions chez les patients traités par statine [63–66]. Une autre étude réalisée chez les plus de 65 ans montrait une augmentation des scores de dépression uniquement dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 85 ans présentant au moins 3 comorbidités [67]. Une étude a montré que la prise de statine était associée à une diminution de la capacité à faire face aux difficultés de la vie quotidienne [68] et une dernière étude contrôlée randomisée en double aveugle montrait une association significative entre la prise de statine et la survenue de dépression [69]. Enfin, l'académie de médecine, dans un rapport publié en mai 2018, confirme qu'aucune donnée n'a permis de mettre en évidence une association entre la prise de statines et la survenue de dépressions [70].

Devant ces nombreuses données contradictoires, une analyse des notifications spontanées de pharmacovigilance rapportant une dépression sous statine a été jugée nécessaire. Une telle étude permet d'apporter de nouvelles données et est complémentaire des résultats rapportés dans les méta-analyses, les essais cliniques et autres données de la littérature scientifique.

PARTIE 3 : EVALUATION DU SIGNAL DE DEPRESSION

SOUS STATINES

1. INTRODUCTION

En France, la pharmacovigilance est organisée en plusieurs niveaux permettant la surveillance et la prévention du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Les professionnels de santé (médecin, pharmacien, dentiste et sage-femme) ont l'obligation légale de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à l'utilisation d'un médicament au Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV) dont ils dépendent. Les autres professionnels de santé (e.g. infirmière, kinésithérapeute) et, depuis 2011, les patients ou associations de patients, peuvent aussi déclarer les effets indésirables en contactant leur CRPV de rattachement ou en utilisant le portail internet de signalement des événements sanitaires indésirables mis en place en mars 2017 par le Ministère chargé de la santé [71]. Les 31 CRPV sont organisés en réseau et ont notamment comme mission la documentation et l'évaluation des notifications d'effets indésirables afin d'imputer la responsabilité du médicament dans leur survenue. De plus, ils sont chargés de promouvoir le bon usage des médicaments et ont une mission d'information et de prévention des risques liés aux médicaments auprès des patients et des professionnels de santé. Les effets indésirables sont ensuite transmis à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui coordonne le système national de pharmacovigilance. L'ANSM est l'autorité française compétente en matière de pharmacovigilance par ses missions de veille sanitaire : surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments, recueil et évaluation des effets indésirables, information des professionnels de santé et du grand public, mise en place de mesures correctives ou préventives le cas échéant [72]. Cette organisation, pleinement insérée dans le plan européen et mondial de la pharmacovigilance, est décrite dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance mises à jour par l'ANSM en février 2018 [73].

La pharmacovigilance est donc fondée sur la déclaration spontanée des effets indésirables, appelée notification spontanée. Après évaluation, ces notifications sont enregistrées dans des bases de données, comme la Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV) administrée par l'ANSM, la base Eudravigilance hébergée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ou la base internationale VigiBase[®] gérée par l'OMS. A partir de ces bases de notifications spontanées, des signaux potentiels ou *Signals of Disproportionate Reporting* (SDR) peuvent être générés au moyen d'analyses statistiques de disproportionnalité en étudiant la différence entre le nombre attendu d'effets indésirables pour un médicament donné et le nombre de

notifications associées à ce médicament. Les analyses de disproportionnalité conduisent à identifier des associations statistiques entre médicaments et effets notifiés. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour cela : la méthode du *Proportional Reporting Ratio* (PRR), qui compare la fréquence de déclaration spontanée d'un effet indésirable chez un médicament par rapport à la fréquence de ce même effet indésirable avec l'ensemble des autres médicaments, la méthode cas – non cas du *Reporting Odds Ratio* (ROR) qui étudie le rapport entre la cote d'exposition chez les cas et la cote d'exposition chez les non cas, ou encore des méthodes bayésiennes plus complexes comme l'*Information Component* (IC) [74]. En cas d'association statistique significative, le SDR devra ensuite être exploré plus précisément par une analyse de la valeur des cas individuels, une revue des données disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la monographie, les publications scientifiques, et par une évaluation de la plausibilité clinique et pharmacologique de l'association. Le signal sera ensuite validé, priorisé et évalué pour conduire, le cas échéant, à une prise de décision de santé publique [75,76]. Ces décisions peuvent être le retrait de l'AMM de la spécialité concernée, une restriction des conditions de prescription et de délivrance, la mise en place de campagnes d'information auprès des professionnels de santé concernés ou, plus simplement, une modification des documents d'information accompagnant le médicament mis en cause (RCP, notice patient). Des mesures de minimisation des risques peuvent également être mises en place : brochures d'information à destination des patients, ajout d'un pictogramme sur l'emballage du médicament, formulaire d'accord de soin à signer par le prescripteur et le patient... Ces signaux de sécurité et les données qui les supportent constituent ainsi une information importante pour l'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments, complémentaire par exemple des informations de pharmaco-épidémiologie ou d'autres sources potentielles de signaux (fouille électronique de données de santé, littérature, etc...) [77].

Récemment, plusieurs signaux potentiels concernant les statines dont les dépressions et les Intoxications Médicamenteuses Volontaires (IMV) ont été identifiés à partir d'une détection automatisée de signaux effectuée sur des bases de données de remboursement. Les connaissances concernant ce risque apparaissent limitées et contradictoires, une investigation approfondie de ce signal par une analyse de disproportionnalité apparaît fondamentale du fait de la large utilisation des statines en France et dans le monde et du fait des données contradictoires émanant de la littérature scientifique.

2. ETUDE DE DISPROPORTIONNALITE

2.1. OBJECTIFS

L'objectif principal était d'étudier, à l'aide des données de pharmacovigilance française (BNPV) et mondiale (VigiBase®), les signaux de sécurité liés à l'exposition aux statines et concernant le risque de dépression / IMV.

L'objectif secondaire de cette étude était de décrire les cas issus de la BNPV et de VigiBase®, de comparer les effets indésirables selon les différentes statines et d'étudier l'influence de l'âge et du sexe sur ces signaux.

2.2. METHODE

Il s'agit d'une étude transversale conduite à partir des données de pharmacovigilance issues de la BNPV et de VigiBase®.

2.2.1 SOURCES DE DONNEES

La BNPV est la base française de pharmacovigilance contenant l'ensemble des notifications spontanées d'évènements indésirables des médicaments. Ces notifications proviennent des professionnels de santé ou des patients et associations de patients par l'intermédiaire des 31 CRPV. Les cas provenant des industriels sont remontés directement dans la base européenne EudraVigilance.

VigiBase® est la base de données mondiale de pharmacovigilance, hébergée par l'OMS à Upssala Monitoring Center en Suède depuis 1968. Elle contenait, début 2018, plus de 16 millions de notifications d'évènements indésirables, les *Individual Case Safety Reports (ICSRs)*, provenant de plus de 120 pays [72].

Ces bases de notifications spontanées sont utilisées pour étudier les associations potentielles de couples médicaments - effets indésirables.

Les effets indésirables sont codés selon la terminologie internationale du *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* version 20.0. Cette terminologie multiaxiale, mise en place par l'*International Conference on Harmonisation (ICH)*, est structurée hiérarchiquement en cinq niveaux allant du *System Organ Class (SOC)* au *Lowest Level Terms (LLT)*, utilisés pour coder des maladies, des indications ou encore des effets indésirables afin d'harmoniser les terminologies entre les différents pays. Les *Standardized MedDRA Query (SMQ)* sont des

requêtes spécifiques permettant d'identifier l'ensemble des événements rattachés à un concept particulier lorsqu'ils appartiennent à plusieurs SOC [78].

Dans ces bases de notifications spontanées, les médicaments sont répertoriés selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) qui code chaque médicament à l'aide de sept caractères correspondant à cinq niveaux hiérarchiques, allant du groupe anatomique jusqu'à la substance chimique. Un code ATC est donc spécifique d'une Dénomination Commune Internationale (DCI).

2.2.2 POPULATION DE L'ETUDE

La population étudiée correspondait aux notifications spontanées issues de la BNPV et de *VigiBase*[®] répondant aux critères d'exposition relatifs aux effets indésirables et aux médicaments mentionnés ci-dessous.

Toutes les notifications impliquant les médicaments d'intérêt classés comme « suspects » ou en « interaction » dans la survenue des effets indésirables d'intérêt et enregistrées entre le début de commercialisation de chaque médicament et le jour de l'extraction ont été incluses. L'extraction de la BNPV a été réalisée le 12 décembre 2017 et celle de *VigiBase*[®] le 02 janvier 2018.

2.2.2.1 Définition de l'exposition

➤ Effets indésirables

Les notifications ont été identifiées à partir des *Preferred Terms (PT)*, *High Level Group Terms (HLGT)* et une SMQ étroite afin de cibler l'ensemble des effets indésirables dépressions / IMV associés à la prise de statines.

Les terminologies MedDRA suivantes ont été utilisées :

- HLGT « troubles et perturbations de l'humeur dépressive »
- SMQ étroite « dépression et suicide/automutilation »
- PT « effet toxique de divers agents »

➤ Médicaments

Les médicaments d'intérêt ont été extraits selon les codes ATC suivants :

- Statines et associations : C10AA, C10BA et C10BX
- Fibrates : C10AB, témoins négatifs de même indication que les statines
- Isotrétinoïne : D10BA, témoin positif de la dépression / IMV

2.2.2.2 Identification des cas et des non cas

➤ Variables recueillies

Pour chaque notification, les variables suivantes ont été extraites : sexe, âge, Indice de Masse Corporelle (IMC, uniquement pour les notifications issues de la BNPV), gravité et type de gravité, médicaments codés comme suspects ou concomitants ainsi que les effets indésirables rapportés.

➤ Critères d'inclusion des cas

Ont été incluses toutes les notifications de pharmacovigilance de la BNPV et de VigiBase® impliquant une statine codée comme suspecte ou en interaction avec l'apparition de dépression / IMV et un témoin positif (isotrétinoïne) ou un témoin négatif (fibrates) codé comme suspect ou en interaction avec l'apparition de l'effet indésirable concerné.

2.2.2.3 Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation était l'association médicament - effet indésirable.

2.2.3 ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS® Studio version 3.7.

2.2.3.1 Analyse descriptive

Une analyse descriptive globale de la population d'étude a été réalisée. L'analyse descriptive des variables qualitatives comportait l'effectif et la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives comportait la médiane et l'intervalle interquartile (IIQ).

2.2.3.2 Analyse de disproportionnalité

L'étude de la disproportionnalité des signaux de dépression / IMV comprenait le calcul du *Proportional Reporting Ratio* (PRR) [76]. Ce PRR a été calculé sur l'ensemble de la population et en stratifiant selon l'âge (< 65 ans *versus* ≥ 65 ans), le sexe et les codes ATC (C10AA : statines seules, C10BA : statines en association avec d'autres hypolipémiants et C10BX statines en association avec d'autres combinaisons).

Tableau 12 : Calcul du PRR

	Effet indésirable d'intérêt	Autres effets indésirables	Total
Statines	A	B	A + B
Autres médicaments	C	D	C + D
Total	A + C	B + D	A + B + C + D

$$\text{PRR} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

Le PRR est un rapport entre deux fréquences :

- le nombre de notifications de l'effet indésirable d'intérêt rapporté avec le médicament d'intérêt par rapport au nombre total de notifications d'effets indésirables concernant ce même médicament d'intérêt (A / A+B)
- le nombre de notifications de l'effet indésirable d'intérêt rapporté avec les autres médicaments par rapport à l'ensemble des autres effets indésirables de la base de notification spontanée rapportés avec les autres médicaments (C / C+D)

Ce PRR a été calculé avec, comme effet indésirable d'intérêt, les dépressions / IMV associées aux statines.

Afin de s'assurer de la cohérence du résultat obtenu précédemment, un second PRR a été calculé avec les fibrates, témoins négatifs prescrits à des patients présentant des caractéristiques semblables à celles des patients traités par statines. Il était attendu que le résultat de ce PRR soit inférieur au PRR calculé pour les statines. Cette seconde analyse de disproportionnalité a permis de s'assurer que le signal éventuellement observé était spécifique des statines, et non de l'indication pour laquelle une statine était prescrite [79].

Enfin, l'estimation de disproportionnalité pour des associations connues a été évaluée en calculant le PRR pour le témoin positif retenu pour les dépressions, l'isotrétinoïne, afin de s'assurer que l'analyse permettait de retrouver ces signaux. Les dépressions sont des effets indésirables connus et renseignés dans le RCP de l'isotrétinoïne. Ce témoin positif a aussi été choisi car l'effet indésirable qui leur est associé représente un signal confirmé et fréquent (au moins 10 % des effets indésirables) pour le médicament ou la classe médicamenteuse incriminée [80].

Pour chaque analyse de disproportionnalité, le nombre de cas d'effets indésirables rapportés avec le médicament d'intérêt devait être supérieur ou égal à 3 et un signal a été considéré comme significatif si la valeur du PRR était supérieure à 2 et si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) était supérieure à 1 [76].

Une analyse du biais de compétition des signaux a été effectuée. Ce biais est à l'origine de la réduction des performances du système de détection des effets indésirables d'intérêt dans la BNPV et dans VigiBase® puisqu'il masque les événements indésirables associés de manière peu fréquente à un médicament ou une classe de médicaments :

- Le « *drug competition bias* » correspond aux notifications d'effet indésirable rapportés à un médicament pour lequel l'effet indésirable d'intérêt représentant plus de 10 % des effets indésirables. Cela correspond aux notifications impliquant le témoin positif, l'isotrétinoïne. Pour s'affranchir de ce biais, ces notifications ont donc été retirées du calcul de disproportionnalité [80]. La non prise en compte de ce biais empêche la détection des dépressions / IMV autres que celles provoquées par l'isotrétinoïne.
- L'« *event competition bias* » correspond aux effets indésirables fréquemment associés au médicament d'intérêt, ici les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif connues et fréquemment associées aux statines. Ces associations fréquentes dans les bases de notifications spontanées pourraient masquer les autres associations potentielles. La SMQ étroite « Rhabdomyolyse / Myopathie » a été retirée du calcul du PRR [81]. La non prise en compte de ce biais empêche la détection des effets indésirables autres que les affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (ici, les dépressions / IMV) associés aux statines.

2.3. RESULTATS

2.3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE

2.2.3.3 Caractéristiques générales des notifications de la BNPV et de VigiBase®

Parmi les 64 notifications extraites de la BNPV concernant les dépressions / IMV liées aux statines, l'âge moyen était égal à 58 ans dans la BNPV avec un âge minimum égal à 14 ans et maximum égal à 89 ans et les hommes constituaient plus de la moitié des notifications. Parmi les 5 837 notifications d'événements indésirables d'intérêt liées aux statines extraites de VigiBase®, l'âge moyen était de 57,7 ans et les notifications étaient sensiblement également réparties entre les hommes et les femmes.

La gravité la plus rapportée dans la BNPV ou dans VigiBase® correspondait aux hospitalisations ou prolongations d'hospitalisation. Plus de la moitié des effets indésirables rapportés dans ces deux bases de notifications spontanées concernait des patients âgés de moins de 65 ans.

Tableau 13 : Caractéristiques générales des notifications de dépressions et IMV dans la BNPV et dans VigiBase® impliquant une statine et classées comme suspect ou concomitant

Caractéristiques, n (%)	BNPV, n = 64	VigiBase®, n = 5 837
Age médian [IIQ], années	60 [48-69]	59 [50-67]
<i>Non renseigné</i>	2 (3,1)	1 158 (20,0)
< 65 ans	36 (56,3)	3 404 (58,3)
≥ 65 ans	28 (43,7)	1 275 (21,8)
Sexe		
<i>Femme</i>	25 (39,1)	2 957 (50,7)
<i>Homme</i>	39 (60,9)	2 750 (47,1)
<i>Non renseigné</i>	0 (0,0)	130 (2,2)
IMC médian [IIQ], kg/m ² *	26 [22-30]	NR
Évènements graves**	41 (64,1)	2 032 (34,8)
<i>Décès</i>	6 (14,6)	1 333 (65,6)
<i>Mise en jeu du pronostic vital</i>	7 (17,1)	187 (9,2)
<i>(Prolongation d')hospitalisation</i>	18 (43,9)	1 575 (77,5)
<i>Invalidité / incapacité</i>	0 (0,0)	1 126 (55,4)
<i>Anomalie / malformation congénitale</i>	0 (0,0)	643 (31,6)
<i>Autre situation médicale grave</i>	17 (41,5)	1 298 (63,9)
<i>Non renseigné</i>	0 (0,0)	103 (5,1)
Co prescriptions [IIQ], n	3 [1-6]	3 [2-7]

IIQ : Intervalle InterQuartile ; NR : Non Renseigné ; * L'IMC n'est pas renseigné pour 271 cas (64,2 %) dans la BNPV ; **Une même déclaration peut contenir plusieurs types de gravité

La majorité des effets indésirables étaient rapportés avec l'atorvastatine et la simvastatine, dans la BNPV comme dans VigiBase® (Tableau 14).

Tableau 14 : Répartition du nombre de notifications de dépressions / IMV impliquant une statine dans la BNPV et dans VigiBase®

	BNPV n (%)	VigiBase® n (%)
Atorvastatine	22 (34,4)	1 577 (27,0)
Cérovastatine	0 (0,0)	929 (15,9)
Fluvastatine	4 (6,3)	82 (1,4)
Lovastatine*	-	307 (5,3)
Pitavastatine*	-	32 (0,6)
Pravastatine	9 (14,1)	353 (6,1)
Rosuvastatine	10 (15,6)	804 (13,8)
Simvastatine	19 (29,7)	1 753 (30,0)
Total	64 (100,0)	5 837 (100,0)

* La lovastatine et la pitavastatine ne sont pas commercialisées en France.

2.2.3.4 Comparaison des caractéristiques des notifications selon la BNPV et VigiBase®

Dans la BNPV, il avait été rapporté 64 cas de dépressions / IMV avec les statines parmi les 29 928 cas d'effets indésirables rapportés avec les statines, soit 0,2 %. Dans VigiBase®, il avait été rapporté 5 837 cas de dépressions / IMV suspectant une statine.

Les PT associés aux effets indésirables d'intérêt de VigiBase® ont été décrits pour les dépressions / IMV afin de caractériser précisément ces effets indésirables. Ce détail n'a pas pu être calculé pour la BNPV du fait du faible nombre de cas.

Tableau 15 : Détail des principaux Preferred terms (PT) des dépressions / IMV retrouvés dans VigiBase®

Effet indésirable	n (%)
Dépressions	3 456 (51,8)
Suicide	1 118 (16,8)
Effet toxique de divers agents	627 (9,4)

Si les suicides représentaient plus de 15 % des PT associés aux dépressions et IMV, ce chiffre augmentait considérablement lorsqu'on lui associait les comportements suicidaires, les tentatives de suicide et les idées suicidaires soit 1 685 notifications (25,0 %). De même, l'ajout

des intoxications volontaires et des surdosages intentionnels au PT effet toxique de divers agents augmentaient ce taux de 4 %.

Tableau 16 : Description des HLT associés aux cas de dépressions / IMV sous statines dans la BNPV et dans VigiBase®

Effet indésirable	HLT	N (%)
BNPV		
	Comportement suicidaire et prédisposition à l'automutilation	13 (20,3)
	États asthéniques	12 (18,8)
	Intoxications et toxicité	10 (15,6)
	Troubles dépressifs	41 (64,1)
VigiBase®		
	États asthéniques	1 355 (3,7)
	Atteinte et insuffisance rénales	972 (2,6)
	Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif	632 (1,7)
	Signes et symptômes généraux NCA	421 (1,1)
	Affections rénales NCA	662 (1,8)

2.3.2 ANALYSES DE DISPROPORTIONNALITE

2.2.3.5 Notifications issues de la BNPV

Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative pour les couples statine - effets indésirables d'intérêt. (Tableau 17). Seule la valeur du PRR de l'isotrétinoïne s'est révélée supérieure à 2 avec un intervalle de confiance significatif.

Tableau 17 : Valeurs et intervalles de confiance des PRR de chacun des six effets indésirables d'intérêt, de leurs témoins positifs et du témoin négatif

PRR [IC95 %]	Statine	Fibrates	Isotrétinoïne
Dépression / IMV	0,07 [0,06 – 0,91]	0,03 [0,02 – 0,07]	5,62 [5,01 – 6,32]

PRR : *Proportionnal Reporting Ratio* ;

IC95 % : Intervalle de Confiance à 95 %

2.2.3.6 Notifications issues de VigiBase®

Dans VigiBase®, le risque de notification de dépressions / IMV avec les statines apparaissait non significatif, quel que soit la tranche d'âge et le sexe des patients (Figure 7 et Tableau 19). L'isotrétinoïne, témoin positif, avait un PRR égal à 6,94 [6,81 – 7,08].

Figure 7 : Représentation des PRR des statines et de leurs intervalles de confiance des dépressions / IMV selon l'âge, le sexe et le PRR du témoin négatif (les fibrates)

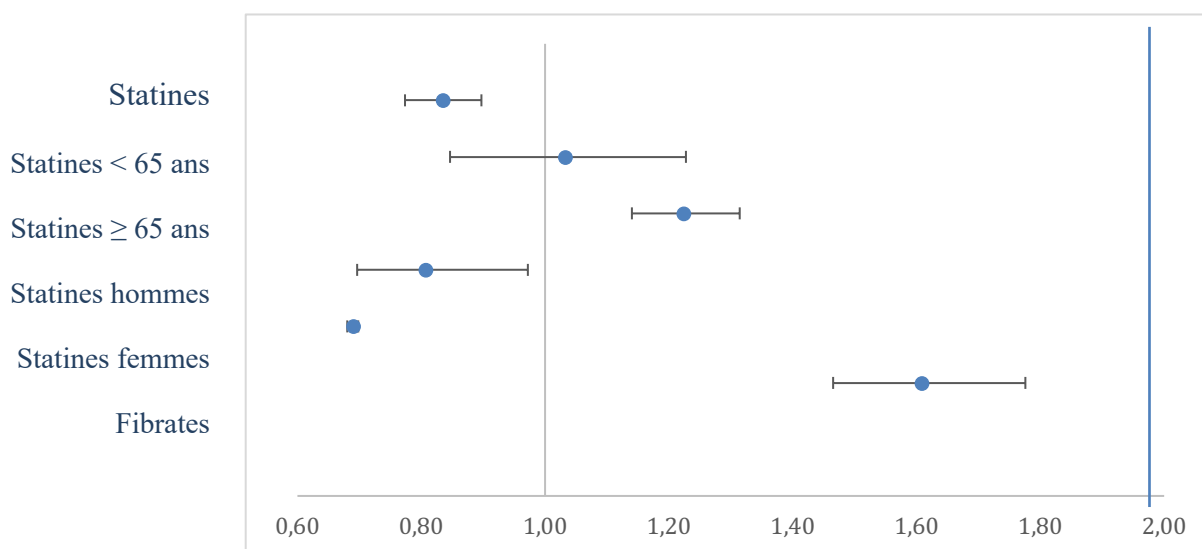


Tableau 18 : Valeur et intervalle de confiance des PRR des fibrates et de l'isotrétinoïne pour les dépressions / IMV dans VigiBase®

PRR [IC95 %]	Fibrates	Témoin positif
Dépression / IMV	0,70 [0,64 – 0,77]	6,94 [6,81 – 7,08]

Tableau 19: Stratification des PRR issus des notifications de VigiBase® sur l'âge et le sexe

PRR [IC95 %]	< 65 ans	≥ 65 ans	Femme	Homme
Dépressions / IMV	1,03 [0,99 – 1,07]	1,22 [1,16 – 1,29]	0,83 [0,80 – 0,86]	0,90 [0,86 – 0,94]

Ainsi, seuls les couples isotrétinoïne - dépressions / IMV présentait une disproportionnalité statistiquement significative. Quel que soit l'âge ou le sexe, cette disproportionnalité n'est pas statistiquement positive pour l'association statine – dépressions / IMV, dans la BNPV ou dans VigiBase®.

2.4. DISCUSSION

Ce travail a permis de préciser les signaux de sécurité d'emploi des statines à partir des données de pharmacovigilance française et internationale. A ce jour, les analyses de disproportionnalité n'ont pas mis en évidence de signal de dépression sous statine, dans la BNPV comme dans VigiBase®.

Les descriptions des caractéristiques des notifications de la BNPV et de VigiBase® étaient comparables. Les caractéristiques des patients pour les témoins positifs n'ont pas été décrits car ils représentaient une population cible non comparable à celle des patients pour lesquels une statine ou un fibraté ont été prescrits. En effet, l'isotrétinoïne est un traitement indiqué pour les acnés sévères et donc prescrit à une population majoritairement adolescente, ayant peu de caractéristiques en commun avec les patients plus âgés traités par statines.

Les analyses de disproportionnalité n'ont pas mis en évidence de risque significativement augmenté de notification de ces effets avec les statines.

Alors que certaines publications montrent le rôle protecteur des statines sur la dépression [56,82], les RCP de la rosuvastatine et de la simvastatine mentionnent l'apparition de dépression à une fréquence indéterminée [12,13]. Cependant, la dépression est une pathologie dont l'incidence est fréquente dans la population âgée : 13 % des plus de 65 ans se voient prescrire régulièrement des antidépresseurs [84]. Il serait donc intéressant de calculer le PRR en retranchant les patients ayant un antidépresseur associé aux statines afin d'obtenir uniquement les patients pour lesquels la dépression n'est pas une comorbidité. En effet, en gardant ces cas, il n'est pas possible de s'affranchir du biais d'indication : l'antidépresseur pourrait être dû à la dépression potentiellement induite par les statines ou le patient pourrait avoir à la fois une dépression et un taux de LDL-C supérieur à la normale, nécessitant la prescription d'une statine.

L'utilisation du calcul de disproportionnalité dans les bases de notifications spontanées permet, si le nombre de notifications de couple médicament / effet indésirable d'intérêt est suffisant, d'obtenir rapidement un signal statistique significatif à un moment donné. Cette méthode est également un outil pertinent pour mettre en évidence un signal correspondant à un effet indésirable rare associé de manière spécifique aux statines. Enfin, la détection de signaux permet de compléter les données de sécurité recueillies au cours des essais cliniques, afin

d'exercer une surveillance complémentaire, continue et en vie réelle de l'apparition d'effets indésirables plus tardifs [79].

Cependant, ces méthodes reposent sur la détection de signaux dans les bases de notifications spontanées impliquant nécessairement certaines limites. La première, inhérente à ces bases, est la sous notification des effets indésirables, puisque seuls 5 à 10 % seraient notifiés [85]. L'absence de dénominateur pour évaluer la prévalence ou l'incidence de l'effet indésirable fait que les résultats des analyses de disproportionnalité concluent sur un risque de notification et non pas un risque de survenue. En conséquence, la valeur de ces analyses ne permet pas de quantifier le risque mais simplement de préciser s'il est significatif ou non. Une autre limite de l'analyse de disproportionnalité réside dans le fait que ce calcul est une mesure d'association entre les statines et les effets indésirables et non pas une analyse de la causalité : le signal peut alors être dû aux caractéristiques de la population sous traitement ou à la maladie traitée par le médicament, et non pas à l'utilisation de la statine. Le faible nombre de notifications d'intérêt rapportées dans la BNPV rend compte de la rareté des événements d'intérêt par rapport à la grande prévalence d'utilisation des statines en France et dans le monde. Ainsi, ces potentiels signaux peuvent être masqués par d'autres effets indésirables. Ainsi, chaque signal potentiel, quel que soit le résultat du PRR, doit être confronté aux données bibliographiques et à d'autres méthodes permettant de confirmer ou non ce signal. Enfin, Vigibase® regroupe des notifications du monde entier qui sont soumises aux variations de commercialisation des statines selon les pays. Cela peut entraîner une distorsion dans les résultats des PRR, par exemple à cause d'une sous notification due à une autorisation de commercialisation restreinte à quelques pays pour une statine donnée.

En disproportionnalité, plusieurs biais ont été décrits, en particulier le biais de notoriété et le biais de compétition. Le biais de notoriété correspond à un renforcement de l'attention des prescripteurs et des patients face à la survenue d'un effet indésirable donné sous un médicament donné, pouvant ainsi augmenter le nombre de notifications spontanées, voir même conduire à des faux signaux de sécurité [86]. L'ensemble des notifications ont été extraites sans restriction de date. Ainsi, malgré le retrait de la cérvastatine en 2011 ou la renommée des troubles musculaires liés à l'utilisation de statines qui contribuent à l'attention particulière portée à la survenue de cet effet indésirable, ce biais est minimisé. En effet, la variabilité de la notification engendrée par le biais de notoriété est lissée dans le temps.

Le biais de compétition est un biais plus insidieux qui pourrait potentiellement masquer un nouveau signal en réduisant la capacité du PRR à trouver un véritable signal de sécurité. Il peut être de deux types : dû à l'effet indésirable d'intérêt trop fréquemment rapporté avec un autre médicament ou « *event competition bias* » ; ou dû à un effet indésirable trop fréquemment

rapporté avec le médicament d'intérêt ou « *drug competition bias* ». Il est possible de considérer qu'il y a un risque d'« *event competition bias* » lorsqu'un médicament est associé à plus de 10 % des notifications d'un effet indésirable d'intérêt, ce même effet ne pourra alors pas être détecté pour un autre médicament. Dans cette étude, nous avons essayé de prendre en compte ce biais en excluant les médicaments pour lesquels les effets indésirables d'intérêt représentaient au moins 10 % des effets connus induits par ce médicament en les retranchant au calcul du PRR. C'était le cas des notifications de dépressions sous isotrétinoïne. Cependant, la prise en compte du biais de compétition repose aussi sur le fait que l'effet indésirable suspecté de masquer les signaux doit être spécifiquement associé à une classe de médicament [81].

Afin de s'affranchir du « *drug competition bias* », les notifications associant une statine aux effets indésirables relatifs à la SMQ rhabdomyolyses / myopathie ont été retirées de l'analyse : cet effet indésirable étant associé à plus de 10 % des effets indésirables dus aux statines, il contribue à l'augmentation du seuil de détection des autres signaux s'ils existent, et notamment ceux recherchés dans cette étude.

Cependant, la prise en compte de ces biais n'a pas permis de mettre en évidence des dépressions / IMV dans la BNPV comme dans *VigiBase*[®]. Deux hypothèses peuvent expliquer ces résultats : soit ces signaux ne sont effectivement pas associés à la prise de statine, soit l'ensemble des biais n'a pas été pris en compte [79].

Dans cette étude, le HLG « troubles et perturbations de l'humeur dépressive » a été utilisé pour décrire les dépressions. Ce niveau large de la classification MedDRA augmente le nombre de cas associés à la prise de statine mais aussi le dénominateur pour le calcul du PRR, ce qui peut diminuer la spécificité du résultat [80]. En fonction des analyses descriptives de ces effets indésirables, il pourrait être intéressant d'étudier certains PT plus fréquemment associés aux statines.

L'utilisation de la SMQ étroite a contribué à augmenter la spécificité du choix des PT et donc des notifications sélectionnées pour l'analyse de disproportionnalité. Une étude récente a montré que ce choix ne diminuait pas la sensibilité des résultats, mais qu'il pouvait montrer des performances hétérogènes dans la sélection des cas [87]. La SMQ étroite « dépression et suicide/automutilation » a montré une bonne performance dans la sélection des PT. Cependant, cette même étude montre aussi les limites du choix des SMQ étroites pour les pathologies plus difficilement identifiables dont la définition clinique est plus vaste comme c'est le cas pour les dépressions. La perte de sensibilité dans le regroupement des PT résultant du choix de la SMQ étroite pourrait contribuer à une diminution de la valeur du PRR dans l'analyse de disproportionnalité.

Le nombre élevé de médicaments concomitants et le profil type des patients sous statines rendent aussi l'interprétation de ces signaux complexe. En effet, pour les deux bases de notifications spontanées, le nombre médian de médicaments « suspects » ou « concomitants » associés aux statines était de 3. Hormis les médicaments concomitants (leur imputabilité dans la survenue de l'effet indésirable n'est généralement pas remise en cause), ils peuvent donc également être imputés dans l'apparition de l'effet indésirable. Le lien entre la prise de statine et l'apparition de l'effet indésirable peut être également biaisé par la présence des comorbidités associées. En effet, l'âge médian des patients est supérieur à 60 ans dans VigiBase® et dans la BNPV.

En conclusion, cette étude de détection de signaux à partir des données de pharmacovigilance n'a pas permis de mettre en évidence un signal concernant l'association entre la survenue de dépressions et intoxications médicamenteuses volontaires lors d'un traitement par statine sur les bases de données françaises et internationales. Néanmoins, il serait pertinent d'étudier le détail des cas de pharmacovigilance.

3. DESCRIPTION DES CAS FRANÇAIS DE LA BNPV

3.1. IMPUTABILITE

« L'imputabilité est l'estimation du lien de causalité pouvant exister entre un traitement médicamenteux et la survenue d'un évènement indésirable chez un patient donné. L'analyse d'imputabilité essaie de déterminer le degré de plausibilité pour qu'un médicament pris par un sujet soit responsable de l'effet indésirable qu'il a présenté » [88].

La relation de causalité entre un médicament suspect et le (ou les) évènement(s) indésirable(s) est établie par un expert en pharmacovigilance pour chaque cas selon la méthode française d'imputabilité [89].

La méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud, est la référence officielle en France, obligatoire pour les CRPV et les industriels selon l'Arrêté des bonnes pratiques de pharmacovigilance [90]. Elle a été élaborée en 1978 par Dangoumo *et al.* et actualisée en 1985 par Bégaud *et al.* [88]. Une troisième actualisation a été faite par Arimone *et al.* en 2011, apportant des précisions dans la réalisation de l'imputabilité par l'ajout notamment d'un score d'informativité allant de N0 à N2 [91]. Cependant, cette méthode n'est pas encore adoptée par les CRPV pour coder les cas de pharmacovigilance car elle n'est pas adaptée à la rentrée de cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance.

L'imputabilité telle qu'elle est utilisée aujourd'hui est établie à partir des scores chronologiques, sémiologiques et bibliographiques qui se composent comme suit :

- Score chronologique : C0 (exclue), C1 (douteuse), C2 (plausible), C3 (vraisemblable). Le critère chronologique comprend le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'évènement, l'évolution de l'évènement après l'arrêt du médicament et l'évolution de l'évènement après la réadministration éventuelle du médicament.

- Score sémiologique : S1 (douteuse), S2 (plausible), S3 (vraisemblable). Le critère sémiologique comprend la présence de facteurs favorisant la survenue de l'évènement, les autres explications non médicamenteuses possibles et les examens complémentaires spécifiques.

Ces deux scores composent l'imputabilité intrinsèque I avec I4 correspondant à une imputabilité très vraisemblable, I3 à une imputabilité vraisemblable, I2 à une imputabilité plausible, I1 à une imputabilité douteuse et I0 à une imputabilité incompatible selon le tableau suivant :

Tableau 20 : Calcul du score d'imputabilité intrinsèque

	Score sémiologique			
		S1	S2	S3
Score chronologique	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I2
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

- Score bibliographique : B0 (effet tout à fait nouveau), B1 (effet non décrit), B2 (effet publié seulement une ou deux fois), B3 (effet bien décrit). Le score bibliographique qualifie le degré de la nouveauté de l'association médicament – effet indésirable au moment de sa constatation et peut donc varier au cours du temps. Ce score représente l'imputabilité extrinsèque.

3.2. EXTRACTION DES CAS

L'analyse des déclarations de cas de pharmacovigilance en détail nous permet de regarder à l'échelle individuelle et clinique le lien entre la prise de statines et l'évolution de la dépression. Ces cas sont rapportés à l'ANSM par les CRPV sous la forme de fiches denses permettant d'analyser les données propres au patient (taille, poids, âge, sexe), ses antécédents médicaux, traitements concomitants ainsi que le contexte d'apparition de l'effet indésirable d'intérêt.

L'extraction des cas de la BNPV nous a permis d'obtenir le narratif des 64 notifications impliquant une statine codée en suspect ou concomitant avec l'apparition de dépressions / IMV. Parmi ces 64 cas, 3 cas n'avaient pas d'imputabilité renseignée et aucun n'avait un score chronologique excluant un lien de causalité entre la prise de statine et l'apparition de l'effet indésirable d'intérêt. Les scores chronologiques et sémiologiques sont représentés dans le tableau 21 ci-dessous.

Tableau 21 : Imputabilité intrinsèque des cas de statines associées aux dépressions / IMV dans la BNPV

	Score sémiologique			
		S1	S2	S3
Score chronolo- -gique	C1	18	4	0
	C2	24	5	1
	C3	4	4	1

Au total, 46 cas avaient une imputabilité intrinsèque douteuse (C1 S1, C1 S2 ou C2 S1), 5 une imputabilité intrinsèque plausible I2 (C2 S2), 9 une imputabilité vraisemblable I3 (C3 S1, C3 S2, C2 S3) et un unique cas, une imputabilité probable I4.

La chronologie est un élément indispensable pour l'analyse des cas de la BNPV. Une sémiologie faible ne peut pas permettre d'exclure des cas. En effet, la présence de comorbidités et de nombreux médicaments concomitants ne peut pas permettre de conclure à une absence d'imputabilité de l'effet indésirable vis-à-vis du médicament. En revanche, une chronologie incompatible exclut d'emblée le lien entre la prise de médicament et la survenue de l'effet indésirable.

Aucun cas n'a fait l'objet d'une présentation à l'ANSM au cours d'un CTPV en tant que cas marquant.

Les scores bibliographiques sont présentés dans le Tableau 22. Parmi les 61 cas pour lesquels l'imputabilité était renseignée, 3 n'avaient pas de score bibliographique.

Tableau 22 : Imputabilité extrinsèque des cas de la BNPV

	B0	B1	B2	B3
Atorvastatine		3	2	13
Fluvastatine		1		2
<u>Pravastatine</u>		1	3	5
<u>Rosuvastatine</u>		2		8
Simvastatine	1	2	1	14
TOTAL	1	9	6	42

Seules la pravastatine et la rosuvastatine mentionnaient la présence de dépressions dans leur RCP. Il est donc étonnant d'observer qu'une imputabilité inférieure à B3 ai pu leur être affectée.

De plus, une imputabilité B3 a été codée pour les autres statines malgré l'absence de données disponibles à ce sujet dans les RCP.

Le descriptif des cas nous permet d'évaluer au niveau individuel la plausibilité clinique de l'apparition de l'effet indésirable suite à la prise de médicament.

Parmi les 5 cas présentant une imputabilité intrinsèque I2, les 4 cas suivants concernaient la survenue d'une dépression :

- Le CRPV de Dijon rapporte le cas d'une patiente de 56 ans traitée par fluvastatine pour une hypercholestérolémie. Son médecin a remplacé la pravastatine déjà en place par la fluvastatine en novembre 2015 et des myalgies, un état dépressif, des céphalées et des insomnies se sont progressivement installées. Sept mois plus tard, l'apparition d'une urticaire généralisée sévère ne répondant pas aux antihistaminiques entraîne l'arrêt du traitement par Lescol®. Les symptômes ont tous disparu en quelques jours. L'imputabilité est la suivante : C2 S2 B3.
- Ce même CRPV rapporte également le cas médicalement confirmé d'un homme de 50 ans traité par nicardipine et valsartan pour une hypertension artérielle. Un mois après l'instauration d'un traitement par atorvastatine pour une hypercholestérolémie, plusieurs effets indésirables sont rapportés par le patient dont des malaises, une asthénie, une perte de mémoire et une dépression. La survenue d'un accident de la route suite à un malaise a conduit à l'arrêt du traitement et les symptômes ont régressé. L'imputabilité est la suivante : C2 S2 B3.
- Le CRPV de Montpellier présente le cas d'un homme de 54 ans traité par atorvastatine, acétylsalicylate de lysine, périndopril et bisoprolol avec un antécédent de cardiopathie. Des symptômes de céphalées, asthénie, cauchemars, insomnie, épisode dépressif apparaissent puis disparaissent à l'arrêt de l'atorvastatine. Ce cas n'est pas confirmé médicalement et est imputé C2 S2 B3.
- Le CRPV de Nice rapporte le cas d'un homme de 69 ans qui a développé des céphalées matinales lors de l'initiation de son traitement par Inegy® (ézétimibe et simvastatine). Ces céphalées ont été la source d'inquiétudes chroniques à l'origine d'un syndrome dépressif net (possiblement antérieur). Une semaine après l'arrêt d'Inegy®, sans autre intervention, le patient décrit une disparition de son syndrome dépressif ainsi que du prurit au niveau frontal. Les céphalées ont diminué sans disparaître complètement. L'imputabilité est C2 S2 B3.

Parmi les cas présentant une imputabilité intrinsèque I2, un seul cas concernait la survenue d'une intoxication médicamenteuse volontaire impliquant notamment la prise de paracétamol et de rosuvastatine avec une alcoolisation aiguë. L'issue de cette intoxication était favorable. Cependant, il n'est pas possible de conclure sur le rôle déclencheur de la statine dans la survenue de l'intoxication médicamenteuse volontaire.

Parmi les 9 cas présentant une imputabilité intrinsèque I3, les 4 cas suivants concernaient la survenue d'une dépression :

- Le CRPV de Nancy rapporte le cas d'un homme de 53 ans pour lequel la prise de fluvastatine a entraîné un état dépressif sévère dans les jours qui ont suivi le début du traitement. L'apparition de cet effet indésirable a eu lieu à 2 reprises à un an d'intervalle. Lors du rechallenge, c'est-à-dire lors de la réinstauration de la statine, un traitement par clomipramine a été instauré pendant 4 mois pour le traitement de la dépression. L'imputabilité est la suivante : C3 S1 B1.
- Le CRPV de Lyon rapporte le cas d'une patiente âgée de 69 ans traitée par pravastatine et Briazide® (bénazépril et hydrochlorothiazide) pour une dyslipidémie et une hypertension artérielle. Deux ans après l'instauration de la pravastatine, un syndrome dépressif réactionnel prolongé apparaît, conduisant à la prescription de paroxétine. La patiente interrompt d'elle-même son hypocholestérolémiant. Un mois plus tard, le prescripteur note une thymie très améliorée et devant un bilan lipidique montrant une hypercholestérolémie, la pravastatine est réintroduite. Quelques semaines plus tard, une résurgence dépressive sans causes précises conduit à l'arrêt de la statine après consultation d'un psychiatre. Le tableau clinique d'améliore en 4 jours. L'imputabilité est égale à C3 S1 B2.
- Un cas succinct est rapporté par le CRPV de Dijon concernant une femme de 47 ans traitée par Zocor® et chez qui une dépression est survenue. L'imputabilité est la suivante : C3 S2 B0.
- Le CRPV de Paris Cochin rapporte le cas également succinct d'un patient de 70 ans chez qui des crampes, des insomnies et une sensation de morosité sont apparues 24 heures après la prise d'atorvastatine. Les symptômes ont régressé 3 jours après l'arrêt de la statine et il est fait mention de plusieurs réintroductions positives. L'imputabilité est égale à C3 S1 B3.

Les 5 autres cas présentant une imputabilité intrinsèque I3 concernaient des cas d'intoxications médicamenteuses volontaires dont 1 a conduit au décès.

Le seul cas dont l'imputabilité intrinsèque était très vraisemblable est le suivant :

- Le CRPV de Montpellier rapporte le cas d'un homme de 54 ans chez qui un traitement par atorvastatine 10 mg/j a été instauré. Une semaine après, apparition d'un état dépressif, de cauchemars, d'insomnie et d'une faiblesse musculaire. Quelques jours après l'arrêt de l'atorvastatine, les symptômes ont disparu. Parmi les antécédents, il est précisé que le patient avait fait un burnout une année auparavant. Le cas est imputé C3 S3 B3.

CONCLUSION

Les statines sont des médicaments hypocholestérolémiants dont la prescription est très fréquente en France et dans le monde. Les patients concernés par ces prescriptions sont souvent des personnes âgées et présentant des comorbidités, en plus de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire notamment l'hypercholestérolémie.

La dépression est une pathologie psychiatrique répondant à des critères cliniques précis dont les pics d'incidence apparaissent chez les adolescents et les personnes âgées. La dépression peut également être un effet indésirable de médicament comme c'est le cas pour l'isotrétinoïne ou le topiramate.

Aucunes données de sécurité concernant la survenue de dépressions et intoxications médicamenteuses volontaires associée à la prise de statine n'ont été retrouvées lors des études cliniques. La littérature scientifique, quant à elle, offre des conclusions contradictoires à ce sujet. L'évaluation des effets indésirables dépressions / IMV liés à l'utilisation des statines à l'aide des données de la BNPV et de VigiBase® n'a pas permis de mettre en évidence un signal de disproportionnalité statistiquement significatif. En revanche, l'analyse du descriptif des cas individuels de pharmacovigilance français souligne la plausibilité clinique de l'apparition de dépressions suite à la prise de statines. L'hypothèse de survenue de dépressions / IMV chez les patients traités par statines ne peut donc être exclue à ce jour.

Ainsi, ce travail souligne l'importance de la surveillance des statines malgré leur mécanisme d'action et leur profil de sécurité déjà bien connus. Cela permet de susciter l'attention des prescripteurs face aux divers événements indésirables pouvant survenir chez leurs patients traités par statines. En effet, les statines étant des médicaments fréquemment prescrits, le risque est grand pour les professionnels de santé de banaliser leurs effets et de ne plus les suspecter dans la survenue d'événements indésirables. Enfin, ce travail montre qu'il est indispensable de sensibiliser les professionnels de santé à la notification spontanée, car c'est grâce à ces notifications que la mise en évidence précoce de signaux de sécurité est possible, garantissant ainsi le bon usage des médicaments et la santé publique.

3 BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalité [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Consulté le 12/07/2018.
2. Haute Autorité de Santé. Traiter l'hypercholestérolémie seule n'est pas suffisant dans la prise en charge du risque cardiovasculaire [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2754311/fr/. Consulté le 12/07/2018.
3. Données annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Medic'AM 2017 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2017.php>. Consulté le 12/07/2018.
4. Assurance Maladie. Usage des Statines [en ligne]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/29052013_DP_Usage_statines_mai_2013_vdef.pdf. Consulté le 11/07/2018.
5. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit, TAHOR 20 mg [en ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Consulté le 12/02/2018.
6. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Rapport sur les conditions de retrait du marché des spécialités contenant de la cérivastatine (Staltor® & Cholstat®) le 08 août 2001 et obligations de pharmacovigilance [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7cf6ba2135c6553018aa01d04d9564ff.pdf. Consulté le 12/02/2018.
7. Collège des Enseignants en Nutrition. Items 129, 129 bis : Dyslipidémies. Universités médicales francophones [en ligne]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_28/site/html/cours.pdf. Consulté le 12/02/2018.
8. InVS, CNAM, Université Paris 13. Étude Nationale Nutrition Santé ENNS, 2006 [en ligne]. Disponible sur : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3481. Consulté le 12/02/2018.
9. Santé Publique France. Maladies cardio-neuro-vasculaires [en ligne]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires>. Consulté le 13/02/2018.
10. Assurance Maladie. Les maladies cardiovasculaires [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/gironde/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/maladies-cardiovasculaires>. Consulté le 12/07/2018.
11. Organisation Mondiale de la Santé. Les maladies cardiovasculaires [en ligne]. Disponible sur : [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Consulté le 13/07/2018.
12. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Wilkins E, Townsend N. Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. *Heart*. 2016 Dec 15;102(24):1945–52.
13. Public Health Agency of Canada. Chronic disease and injury indicator framework. Quick stats, 2016 edition [en ligne]. Disponible sur : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/hpcdp-pspmc/36-8/assets/pdf/ar-04-eng.pdf>. Consulté le 22/09/2018.
14. Ferrières J. MONICA : Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease - Registre des cardiopathies ischémiques de la Haute-Garonne 2011 [en

ligne]. Disponible sur : <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/registre-des-cardiopathies-ischemiques-de-la-haute-garonne-registre-qualifie/fre-fr>. Consulté le 22/09/2018.

15. Ducimetière P. La fréquence des maladies cardio-vasculaires en France et en Europe. *adsp*. 2004 Jun;(47):20–2.

16. Assurance Maladie. ALD France [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/index.php>. Consulté le 22/09/2018.

17. Farnier M. Histoire des statines. *Médecine Mal Métaboliques*. 2013 Oct 1;7(5):407–12.

18. Collège National de Pharmacologie Médicale. Statines [en ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>. Consulté le 22/09/2018.

19. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit, ZOCOR 20 mg [en ligne]. Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Consulté le 12/02/2018.

20. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 11^{ème} édition [en ligne]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8f531ea5439b480570c4e520f1f68d21.pdf. Consulté le 12/07/2018.

21. Medic'AM 2017 tous régimes. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2017.php>. Consulté le 02/03/2018.

22. Haute Autorité de Santé. Traiter l'hypercholestérolémie seule n'est pas suffisant dans la prise en charge du risque cardiovasculaire [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2754311/fr/. Consulté le 22/07/2018.

23. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary Prevention in a Contemporary General Population. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 16;168(2):85–92.

24. Organisation Mondiale de la Santé. Définition de la dépression [en ligne]. Disponible sur : <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental/health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>. Consulté le 30/07/2018.

25. Haute Autorité de Santé. Définition de l'EDC selon le DSM-5 [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/annexe_4_definition_de_ledc_selon_le_dsm-5_proposition_de_traduction.pdf. Consulté le 30/07/2018.

26. Corruble E. Les troubles de l'humeur selon le DSM-5 : quelles conséquences prévisibles? *La Lettre du Psychiatre*. 2014 Mar;X(2):54–6.

27. Haute Autorité de Santé. Dépression de l'adulte - Repérage et prise en charge initiale [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2803591/fr/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale. Consulté le 30/07/2018.

28. Haute Autorité de Santé. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf. Consulté le 30/07/2018.

29. Haute Autorité de Santé. Guide - Affection de Longue Durée. Affections psychiatriques de

longue durée. Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/gm_ald23_troubles_depressifs_webavril2009.pdf. Consulté le 30/07/2018.

30. Vidal reco. Prise en charge de la dépression [en ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise_en_charge/. Consulté le 30/07/2018.

31. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006 Nov;3(11):e442.

32. Beck F. La dépression en France (2005 - 2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *La santé de l'homme.* 2012 Oct;(421):43-5.

33. Assurance Maladie. Données relatives aux patients nouvellement admis dans le dispositif des ALD une année donnée [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/incidence-des-ald-en-2016.php>. Consulté le 23/09/2018.

34. Haute Autorité de Santé. Dépression de l'adulte - Repérage et prise en charge initiale [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2803591/fr/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale. Consulté le 30/07/2017.

35. Haute Autorité de Santé. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf. Consulté le 19/09/2018.

36. Aged - MeSH - NCBI [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000368>. Consulté le 19/09/2018.

37. World Health Organization. Health situation and trend assessment. Elderly population. [En ligne]. Disponible sur : http://www.searo.who.int/entity/health_situation_trends/data/chi/elderly-population/en/. Consulté le 19/09/2018.

38. Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2017 [En ligne]. Disponible sur : <https://insee.fr/fr/statistiques/3305173>. Consulté le 19/09/2018.

39. Berrut G, de Decker L. Comprehensive assessment of comorbidity in the elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2015 Mar;13 Suppl 1:7-12.

40. Harboun M. Épidémiologie des comorbidités chez les personnes âgées. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2007 Feb 1;7(37):11-3.

41. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments : antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. [En ligne]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf. Consulté le 18/09/2018.

42. Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005 - 2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *La santé de l'homme.* 2012 Oct;(421):43-5.

43. Legifrance. Article R1121-1 du Code de la Santé Publique. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025788781&ci dTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150115>. Consulté le 23/09/2018.

44. Differences between clinical trials and postmarketing use - Martin - 2004 - *British Journal of Clinical Pharmacology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Disponible sur : <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2125.2003.01953.x>

45. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. DUTASTERIDE

- BIOGARAN 0.5 mg, capsule molle - Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64399761&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>. Consulté le 21/10/2018.
46. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis. 19 mars 2014. 28/04/2014 [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13465_CRESTOPR_PIS_RI_Avis2_CT13465.pdf. Consulté le 23/09/2018.
47. Harrison RW, Ashton CH. Do cholesterol-lowering agents affect brain activity? A comparison of simvastatin, pravastatin, and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Mar;37(3):231–6.
48. Davison KM, Kaplan BJ. Lipophilic statin use and suicidal ideation in a sample of adults with mood disorders. *Crisis*. 2014 Jan 1;35(4):278–82.
49. Kim S-W, Kang H-J, Bae K-Y, Shin I-S, Hong YJ, Ahn Y-K, et al. Interactions between pro-inflammatory cytokines and statins on depression in patients with acute coronary syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan 3;80(Pt C):250–4.
50. Köhler-Forsberg O, Gasse C, Berk M, Østergaard SD. Do Statins Have Antidepressant Effects? *CNS Drugs*. 2017 May;31(5):335–43.
51. Song BM, Lee J-M, Choi W, Youm Y, Chu SH, Park Y-R, et al. Association between C reactive protein level and depressive symptoms in an elderly Korean population: Korean Social Life, Health and Aging Project. *BMJ Open*. 2015 Feb 23;5(2):e006429.
52. Lechleitner M, Hoppichler F, Konwalinka G, Patsch J, Braunsteiner H. Depressive symptoms in hypercholesterolaemic patients treated with pravastatin. *The Lancet*. 1992 Oct;340(8824):910.
53. Duits N, Bos FM. Depressive symptoms and cholesterol-lowering drugs. *The Lancet*. 1993 Jan;341(8837):114.
54. Kang J-H, Kao L-T, Lin H-C, Tsai M-C, Chung S-D. Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: A population-based study. *J Neurol Sci*. 2015 Jan;348(1–2):89–93.
55. Kim J-M, Stewart R, Kang H-J, Bae K-Y, Kim S-W, Shin I-S, et al. A prospective study of statin use and poststroke depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb;34(1):72–9.
56. Parsaik AK, Singh B, Murad MH, Singh K, Mascarenhas SS, Williams MD, et al. Statins use and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014 May;160:62–7.
57. Haghghi M, Khodakarami S, Jahangard L, Ahmadpanah M, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E, et al. In a randomized, double-blind clinical trial, adjuvant atorvastatin improved symptoms of depression and blood lipid values in patients suffering from severe major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2014 Nov;58:109–14.
58. Kim SW, Bae KY, Kim JM, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y, et al. The use of statins for the treatment of depression in patients with acute coronary syndrome. *Transl Psychiatry*. 2015 Aug 18;5:e620.
59. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Statins for the treatment of depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2016;200:235–42.
60. Lilly SM, Mortensen EM, Frei CR, Pugh MJ, Mansi IA. Comparison of the Risk of Psychological and Cognitive Disorders Between Persistent and Nonpersistent Statin Users. *Am J Cardiol*. 2014 Oct;114(7):1035–9.

61. Aijänseppä S, Kivinen P, Helkala E-L, Kivelä S-L, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jul;17(7):629–34.
62. While A, Keen L. The effects of statins on mood: a review of the literature. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2012 Mar;11(1):85–96.
63. Wardle J, Armitage J, Collins R, Wallendszus K, Keech A, Lawson A. Randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration. Oxford Cholesterol Study Group. *BMJ*. 1996 Jul 13;313(7049):75–8.
64. Olson MB, Kelsey SF, Matthews KA, Bairey Merz CN, Eteiba W, McGorray SP, et al. Lipid-lowering medication use and aggression scores in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Womens Health* 2002. 2008 Mar;17(2):187–94.
65. Stewart RA, Sharples KJ, North FM, Menkes DB, Baker J, Simes J. Long-term assessment of psychological well-being in a randomized placebo-controlled trial of cholesterol reduction with pravastatin. The LIPID Study Investigators. *Arch Intern Med*. 2000 Nov 13;160(20):3144–52.
66. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, Flory JD, Lehoczky JP, Matthews KA, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med*. 2000 May;108(7):538–46.
67. Agostini JV, Tinetti ME, Han L, McAvay G, Foody JM, Concato J. Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Mar;55(3):420–5.
68. Morales K, Wittink M, Datto C, DiFilippo S, Cary M, TenHave T, et al. Simvastatin causes changes in affective processes in elderly volunteers. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jan;54(1):70–6.
69. Hyyppä MT, Kronholm E, Virtanen A, Leino A, Jula A. Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Feb;28(2):181–94.
70. Académie Nationale de Médecine, Komajda M. Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques [En ligne]. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/05/Statines-version-finale-28-mai-1-2404.pdf>. Consulté le 26/09/2018.
71. Ministère des Solidarités et de la Santé. Portail de signalement des évènements sanitaires indésirables. Disponible sur : https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil. Consulté le 05/03/2018.
72. Uppsala Monitoring Center. What is Vigibase? [En ligne]. Disponible sur : <https://www.who-umc.org/vigibase/vi>. Consulté le 05/03/2018.
73. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Actualisation des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>. Consulté le 12/02/2018.
74. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Dec;72(6):905–8.
75. Waller P, van Puijenbroek E, Egberts A, Evans S. The reporting odds ratio versus the proportional reporting ratio: “deuce.” *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004 Aug;13(8):525–6; discussion 527–528.
76. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal

- generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001 Nov;10(6):483–6.
77. Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Dec;21(12):1289–94.
78. Medical Dictionary for Regulatory Activities [En ligne]. Disponible sur : <https://www.meddra.org/>. Consulté le 12/02/2018.
79. Faillie J-L. Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation. *Therapie.* 2018 Jun;73(3):247–55.
80. Arnaud M, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, et al. A Method for the Minimization of Competition Bias in Signal Detection from Spontaneous Reporting Databases. *Drug Saf.* 2016 Mar;39(3):251–60.
81. Salvo F, Leborgne F, Thiessard F, Moore N, Bégaud B, Pariente A. A potential event-competition bias in safety signal detection: results from a spontaneous reporting research database in France. *Drug Saf.* 2013 Jul;36(7):565–72.
82. Otte C, Zhao S, Whooley MA. Statin use and risk of depression in patients with coronary heart disease: longitudinal data from the Heart and Soul Study. *J Clin Psychiatry.* 2012 May;73(5):610–5.
83. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit, CRESTOR 20 mg [en ligne]. Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Consulté le 12/02/2018.
84. Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées, Bilan d'étape 2008 [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/psychotropes2008_depression_131008.pdf. Consulté le 30/09/2018.
85. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA.* 2002 Oct 2;288(13):1588.
86. Liu M, Alafiris A, Longo AJ, Cohen H. Irreversible atorvastatin-associated hearing loss. *Pharmacotherapy.* 2012 Feb;32(2):e27-34.
87. Géniaux H, Assaf D, Miremont-Salamé G, Raspaud B, Gouverneur A, Robinson P, et al. Performance of the standardised MedDRA® queries for case retrieval in the French spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2014 Jul;37(7):537–42.
88. Bégaud B. ARMEPharmacovigilance. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie [En ligne]. Disponible sur : http://www.arme.ubordeaux2.fr/armep_doc/livre_dictionnaire_9798.pdf. Consulté le 12/07/2018.
89. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie.* 1985 Apr;40(2):111–8.
90. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>. Consulté le 23/09/2018.
91. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie.* 2011 Nov;66(6):517–25.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche dense issue de la BNPV

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : BR20170216(0)

N° Local :

Centre de : BREST

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 14/03/2017

Date dernière information : 15/03/2017

PATIENT

Age : 65 ans

Sexe : M

Taille : 179 cm

Poids : 93 kg

Antécédent(s) : Angioplastie (Angioplastie)

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : G (Autre situation médicale grave)

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
//2013	10012378	Dépression	Rétabli/résolu
//2013	10058672	Pensées négatives	Rétabli/résolu

MEDICAMENT(S)

CRESTOR														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL			//2009	//2013	4 ans	4 an(s)	arrêt -1	3	C2	S1	B3	I1	Suspect
Indication(s) Hypercholestérolémie														

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

COMMENTAIRES

Description du cas :

Même patient que pour l'observation BR20170217

=====

En 2009, le patient s'est fait prescrire de la pravastatine après une angioplastie puis du CRESTOR.

Apparition de symptômes dépressifs légers.

L'été 2013, le patient présente un état dépressif majeur avec des idées noires et une apathie totale.

Arrêt du traitement par CRESTOR, avec évolution favorable.

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

DE KERVASDOUE, Camille - CONFIRMATION DE SIGNAUX DE SECURITE CONCERNANT LA DEPRESSION CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR STATINES

(72) f., ill., graph., tabl., 30 cm.- Thèse : (Pharmacie) ; Rennes 1; 2018 ; N° .

Résumé français

Les statines sont des médicaments qui agissent en inhibant la biosynthèse du cholestérol. Ils sont indiqués dans la prévention des événements cardiovasculaires et de l'hypercholestérolémie et sont très largement prescrits en France et à travers le monde. Si les études cliniques permettent de détecter les principaux effets indésirables des médicaments, une surveillance post-commercialisation est indispensable pour garantir la sécurité d'emploi d'un médicament dans la population générale et détecter de nouveaux effets indésirables. Cette surveillance se traduit notamment par l'évaluation des rapports périodiques de sécurité déposés par les titulaires d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), la mise en place d'études épidémiologiques, l'analyse de la littérature scientifique, la collecte et l'analyse de cas de pharmacovigilance. Ces cas sont regroupés dans des bases contenant l'ensemble des notifications spontanées d'évènements indésirables ou encore la détection de signaux de sécurité à l'aide. Récemment, un signal potentiel de dépressions a été identifié. Les connaissances concernant ce risque étant limitées et contradictoires, une investigation approfondie de ce signal par une analyse de disproportionnalité apparaît fondamentale. Cette thèse traite donc de l'évaluation des signaux de dépression liés à l'utilisation des statines après un état des lieux de leur utilisation ainsi qu'un point sur les dépressions en tant que pathologie et comme effet indésirable.

Rubrique de classement : PHARMACIE - PHARMACOVIGILANCE

Mots-clés : pharmacie,
pharmacovigilance, détection de
signaux, statines, dépression

Mots-clés anglais MeSH :
Pharmacy, pharmacovigilance,
Hydroxymethylglutaryl-CoA
Reductase Inhibitors, depressive
disorders

Président : Professeur Pascal Le Corre

JURY :
Asseseurs : Docteur Amandine Gouverneur
Docteur François Paillard
Docteur Astrid Bacle