



HAL
open science

La prescription des statines en pratique

Sophie Beliard, René Valéro

► **To cite this version:**

Sophie Beliard, René Valéro. La prescription des statines en pratique. Nutrition Clinique et Métabolisme, 2020, 34 (3), pp.223-226. 10.1016/j.nupar.2020.02.436 . hal-03156194

HAL Id: hal-03156194

<https://hal.inrae.fr/hal-03156194v1>

Submitted on 24 Oct 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La prescription des statines en pratique

Guidance on prescribing statins

INDES 2020

La prescription des statines en pratique

Guidance on prescribing statins

Sophie Béliard¹, René Valéro¹

¹Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, INRAE, C2VN, CHU La Conception, Service de Nutrition, Maladies Métaboliques et Endocrinologie, 147 boulevard Baille, 13005 Marseille, France

Auteur correspondant : Dr Sophie Béliard

Mail : sophie.beliard@ap-hm.fr

Tel : 04 91 38 36 50

Conflits d'intérêts : RV : Akcea, Amgen, AstraZeneca, Dinno santé, Ionis, MSD, Orkyn, Regeneron, Sanofi . SB : Akcéa, Amgen, Régénéron, Sanofi

Mots-clés : statines, risque cardiovasculaire, myalgies sous statines, bonne pratique clinique

Key-words: statins, cardiovascular risk, statin induce muscular symptoms, good clinical practice

Résumé: Les statines représentent le traitement central de la prévention cardiovasculaire, qu'elle soit primaire ou secondaire. Afin de décider quand débiter un traitement par statines, quelle statine choisir et quelle dose choisir, il faudra d'abord évaluer le risque cardiovasculaire du patient. L'objectif principal est de traiter les patients à haut risque cardiovasculaire qui vont tirer un bénéfice du traitement et de ne pas traiter les patients à bas risque cardiovasculaire. Les tables SCORE Européennes sont utilisées pour évaluer le risque cardiovasculaire. En prévention primaire, les statines sont débutées à faible dose, puis la posologie peut être augmentée jusqu'à la cible de LDL-cholestérol. Les statines ont des propriétés pharmacocinétiques différentes, et certaines sont préférentiellement indiquées en cas d'insuffisance rénale ou de traitements concomitants métabolisés par les cytochromes hépatiques (antirétroviraux, immunothérapies, ciclosporine etc.). De plus, les myalgies sous statines sont fréquentes, générant des arrêts prématurés du traitement et donc une perte de chance dans la prévention cardiovasculaire. Il est important de bien prendre en charge les myalgies sous statines pour essayer de maintenir le traitement tant que possible.

Abstract: Statins are the pivotal treatment for cardiovascular prevention, whether primary or secondary. In order to decide when to start statin therapy, which statin to choose and what dose to choose, the patient's cardiovascular risk must first be assessed. The main objective is to treat patients at high cardiovascular risk who will benefit from treatment and not to treat patients at low cardiovascular risk. The European SCORE tables are used to assess cardiovascular risk. In primary prevention, statins are started at a low dose and then the dosage can be increased to the LDL-cholesterol target. Statins have different pharmacokinetic properties, and some are preferentially indicated in cases of renal failure or concomitant treatments metabolized by hepatic cytochromes (antiretroviral, immunotherapies, cyclosporin etc.). In addition, statins associated muscle symptoms are frequent, leading to premature discontinuation of treatment which is a loss of chance in cardiovascular prevention. It is important to properly manage muscle symptoms under statins therapy to maintain the treatment.

Fiches pratiques :

Fiche 1 : Evaluation du risque cardiovasculaire (RCV)^{1, 2, 3, 4, 5} :

Les statines constituent la première ligne du traitement médicamenteux en association aux modifications du mode de vie de l'hypercholestérolémie isolée. Les objectifs thérapeutiques concernant le niveau de LDL-cholestérol (LDL-C) à atteindre nécessitent d'évaluer le risque cardiovasculaire des sujets. Il est recommandé d'estimer ce risque cardiovasculaire à l'aide de l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) qui évalue le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 70 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et des concentrations de cholestérol total et d'HDL-cholestérol (HDL-C). Cet outil n'est pas adapté pour les patients hypertendus sévères (TA \geq 180/110 mmHg), diabétiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'hypercholestérolémie familiale. Les tables SCORE existent sous forme papier mais sont d'utilisation plus pratique en version électronique interactive (<http://www.heartscore.org>).

4 niveaux de risque ont été définis permettant de fixer 4 cibles de LDL-C :

Risque cardiovasculaire		Cibles de LDL-C et seuil d'intervention thérapeutique
Faible	SCORE < 1%	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)
Modéré	1% \leq SCORE < 5%	<1,3 g/L (3,4 mmol/L)
	Diabète de type 1 ou 2 sans FDRCV ni atteinte d'organe cible	
Élevé	5% \leq SCORE < 10%	<1 g/L (2,6 mmol/L)
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins 1 FDRCV ou atteinte d'organe cible ; \geq 40 ans sans FDRCV ni atteinte d'organe cible	
	IRC modérée	
	HTA sévère \geq 180/110 mmHg	
Très élevé	SCORE \geq 10%	<0,7 g/L (1,8 mmol/L)
	Diabète de type 1 ou 2 : \geq 40 ans avec au moins 1 FDRCV ou atteinte d'organe cible	
	IRC sévère	
	Prévention secondaire (maladie CV documentée)	

Table 1 : classification des risques cardiovasculaires et cibles de LDL-C associées :

CV : cardiovasculaire ; FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; IRC : insuffisance rénale chronique. FDRCV à prendre en compte pour le diabète : âge \geq 40 ans ; ATCD de maladie CV précoce \leq 55 ans chez apparentés 1^{er} degré de sexe masculin et \leq 65 ans chez apparentés 1^{er} degré de sexe féminin ; HTA ; tabagisme actif ou sevré < 3 ans ; HDL-C abaissé : < 0,4 g/l chez un homme ou < 0,5 g/l chez une femme.

Fiche 2 : Choix de la statine^{2, 3} :

En 1^{ère} intention, une modification du mode de vie est recommandée lorsque le LDL-C est supérieur à l'objectif, seule lorsque le risque est faible ou modéré, associée au traitement hypolipémiant lorsque le risque est élevé ou très élevé.

En 2^{ème} intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois d'une intervention de 1^{ère} intention bien suivie par le patient, un traitement hypolipémiant sera instauré ou intensifié selon le niveau de risque. Le choix de la statine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire et de l'objectif visé. Toutes les statines sont génériques.

Médicaments	Posologie (mg/j)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine	NR	NR			
Pravastatine	NR				NR
Simvastatine	NR				
Atorvastatine	NR				
Rosuvastatine					NR

Table 2 : Posologie et puissance des 5 statines disponibles en France^{2,3}

NR : non recommandé ou hors AMM ;

Gris clair : intensité basse (baisse de 20 à 29 % du LDL-C)

Gris moyen : intensité moyenne (baisse de 30 à 39 % du LDL-C)

Gris foncé : intensité forte (baisse du LDL-C > 40 %)

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

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

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

Fiches 3 : Exemples de cas particuliers^{1,2,3} :

Fiche 3a : Sujet âgé :

- Evaluation du risque cardiovasculaire et objectif de LDL-C :

→ L'évaluation du RCV doit être faite à l'aide de l'outil SCORE mais :

- SCORE moins adapté après 70 ans
- Risque de surestimation chez le sujet âgé

→ L'objectif de LDL-C pour les recommandations françaises n'est pas spécifié et donc se base sur l'outil SCORE

- Traitement par statine :

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

→ Si un traitement par statine est indiqué, il est préférable de débiter à faible dose en augmentant prudemment les doses

→ Il n'est pas recommandé de débiter un traitement en prévention primaire après 80 ans

→ Chez les sujets > 80 ans, les critères permettant la prolongation du traitement en prévention primaire sont :

- Le cumul des FDRCV
- L'absence de pathologie non CV réduisant notablement l'espérance de vie
- La bonne tolérance du traitement

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

- Surveillance :

- Le suivi de la tolérance hépatique et glycémique du traitement par les statines est le même que dans la population générale
- Il est nécessaire de mesurer les CPK (créatine phosphokinase) avant le début du traitement chez le sujet > 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire
- Il est recommandé d'augmenter la vigilance relative à la myopathie et à l'augmentation du taux de CPK

Fiche 3b : Patient insuffisant rénal :

- Evaluation du risque cardiovasculaire et objectif de LDL-C :

→ Il n'est pas recommandé de l'évaluer au moyen de l'outil SCORE car ces patients sont considérés :

- A RCV élevé si insuffisance rénale chronique modérée (clairance créatininémie entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²)
 - Objectif LDL-C < 1 g/L
- A RCV très élevé si insuffisance rénale chronique sévère (clairance créatininémie < 30 ml/min/1,73 m²)
 - Objectif LDL-C < 0,7 g/L

→ Chez le patient dialysé :

- Il n'est pas recommandé de débiter un traitement par statine en l'absence de maladie cardiovasculaire (MCV) athéromateuse
- Il est recommandé de poursuivre un traitement par statine chez les patients déjà traités notamment si MCV

- Traitement par statine :

- Commencer par une faible dose
- Augmentation prudente des doses
- Insuffisance rénale modérée :
 - atorvastatine, fluvastatine, simvastatine, pravastatine
 - rosuvastatine : contre-indiquée à la dose de 40 mg/j
- Insuffisance rénale sévère :
 - atorvastatine, fluvastatine, pravastatine
 - simvastatine : précaution si dose > 10 mg/j
 - rosuvastatine : contre-indiquée

- Surveillance :

- Le suivi de la tolérance hépatique et glycémique du traitement par les statines est le même que dans la population générale
- Il est nécessaire de mesurer les CPK avant le début du traitement
- Il est recommandé d'augmenter la vigilance relative à la myopathie et à l'augmentation du taux de CPK

Fiche 3c : Personne vivant avec le VIH :

- Evaluation du risque cardiovasculaire et objectif de LDL-C :

- L'évaluation du RCV doit être faite à l'aide de l'outil SCORE
- Cependant, le traitement du VIH doit faire majorer l'évaluation du RCV
- L'objectif de LDL-C pour les recommandations françaises n'est pas spécifié et donc se base sur l'outil SCORE
- L'objectif de LDL-C pour les recommandations européennes est < 0,7 g/L

- Traitement :
 - Modifications du mode de vie (MMV)
 - Discuter la possibilité d'un changement du traitement anti-rétroviral
 - Statine si LDL-C non à l'objectif malgré MMV et si triglycéridémie < 5 g/L
 - Ezétimibe en cas d'intolérance aux statines

- Surveillance :
 - En cas de traitement par statine, il est raisonnable de prendre des précautions chez les patients prenant des traitements concomitants modifiant le métabolisme des hypolipémiants ou prenant plusieurs médicaments :
 - En particulier, il est important de connaître les interactions entre les traitements hypolipémiants dont les statines et les traitements anti-rétroviraux
 - La base de données de l'université de Liverpool (mise régulièrement à jour) est très utile pour vérifier ces interactions médicamenteuses (<http://www.hiv-druginteractions.org>)
 - Le suivi de la tolérance hépatique, musculaire et glycémique du traitement hypolipémiant (dont les statines) est le même que dans la population générale

Fiche 4 : Surveillances et gestion des effets secondaires des statines^{1, 2, 3, 4, 5} :

Les effets secondaires des statines les plus fréquents sont les myalgies, les élévations des transaminases et le diabète.

Les myalgies sous statines⁴ : les myalgies sous statines sont sources d'arrêt du traitement, ce qui est une perte de chance pour le patient sur le plan de la prévention cardiovasculaire.

- La prévalence des myalgies sous statines en vraie vie est fréquente de l'ordre de 10 à 20%. Par contre la rhabdomyolyse reste exceptionnelle (3,2 cas /100 000 patients traités) mais potentiellement gravissime.
- Les facteurs de risque de myopathie sous statine sont : l'âge, le sexe féminin, un indice de masse corporel bas, l'origine asiatique, la consommation d'alcool ou de drogues, l'hypothyroïdie non traitée, l'insuffisance rénale et hépatique, l'obstruction des voies biliaires, l'exercice physique intense, la carence en vitamine D, des antécédents de myalgies sous statines ou fibrates et les rarissimes myopathies métaboliques héréditaires. Les myalgies sous statine sont dose-dépendantes et sont aussi influencées par les propriétés pharmacologiques qui diffèrent d'une statine à l'autre.
- Les CPK ne doivent pas être dosées systématiquement, uniquement en cas de facteur de risque de myalgies (cf supra).
- En cas de myalgies sous statines, il est recommandé de les arrêter quelques semaines et de re-challenger avec la même ou une autre statine (cf arbre décisionnel), toujours à petite dose et parfois en séquentiel (un jour sur 2 ou 2 à 3 fois par semaine pour les statines à demi-vie longue : rosuvastatine et atorvastatine)

Figure 1 : Arbre décisionnel de la conduite à tenir en cas de myalgies et/ou d'élévation des CPK sous statines (A= atorvastatine, R= rosuvastatine)

L'élévation des transaminases hépatiques sous statines :

Les transaminases doivent être dosées avant l'instauration de la statine puis dans les 3 mois qui suivent l'instauration, puis annuellement. Des élévations modérées et transitoires sont fréquentes surtout en début de traitement. Les hépatites aiguës sont exceptionnelles (0.5/100 000 patients-année).

-Transaminases avant mise en route du traitement :

- Si cytolysse modérée (<3N) et pas d'hépatopathie évolutive (ex : NASH non compliquée) : statine (titration de la dose) sous surveillance des transaminases
- Si cytolysse >3N : bilan étiologique

-Transaminases dans les trois 1^{ers} mois de l'instauration :

- Si cytolysse modérée (<3N) et pas d'hépatopathie évolutive : poursuivre la statine sous surveillance des transaminases
- Si cytolysse > 3N: contrôle 1 semaine plus tard et si persistance cytolysse > 3N : arrêt statine

Diabète de type 2 sous statines :

Il existe un sur-risque de diabète de type 2 sous statines, qui demeure faible de l'ordre de 0.5%. Ce sur-risque existe surtout chez les patients à risque de diabète de type 2 (surpoids, obésité, syndrome métabolique, etc.). Le bénéfice de la statine dépasse le risque de faire un diabète : pour 255 patients traités pendant 4 ans, on aura un nouveau cas de diabète en plus mais on aura évité 6 décès par infarctus du myocarde.

Ce sur-risque impose une mesure glycémique annuelle sous statines.

Références :

1. Mach F et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019;00:1-78.
2. Béliard S et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults; Diabetes Metab 2016;42:398-408.
3. HAS. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017. Abrogée en Novembre 2018.
4. Stroes e et al. Statin-associated muscles symptoms: impact on statin therapy - EAL consensus panel statement. Eur Heart J 2015
5. Les référentiels des collèges. Collège des enseignants de nutrition-3^{ème} édition-2019.

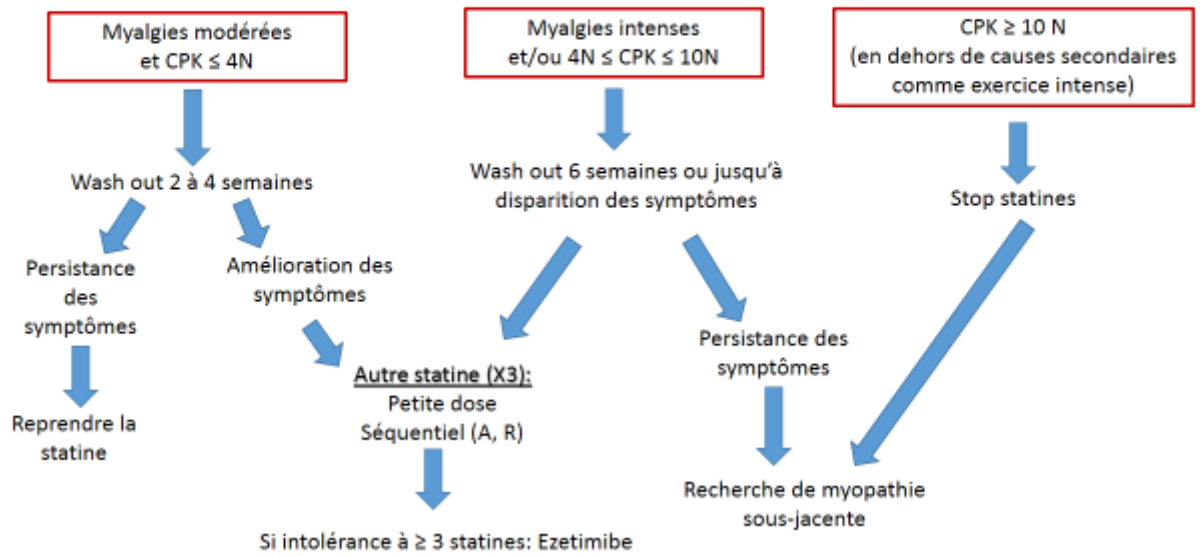


Figure 1 : Arbre décisionnel de la conduite à tenir en cas de myalgies et/ou d'élévation des CPK sous statines (A= atorvastatine, R= rosuvastatine)