



Effets secondaires des statines  
myalgies, diabète, troubles cognitifs...surutilisation

Pr Estelle Nobécourt-Dupuy

CHU La Réunion

UFR Santé La Réunion

DÉTROI, Inserm, Saint Denis, La Réunion



Info



Intox



Les statines entraînent un surrisque  
de myopathie



Info



Intox

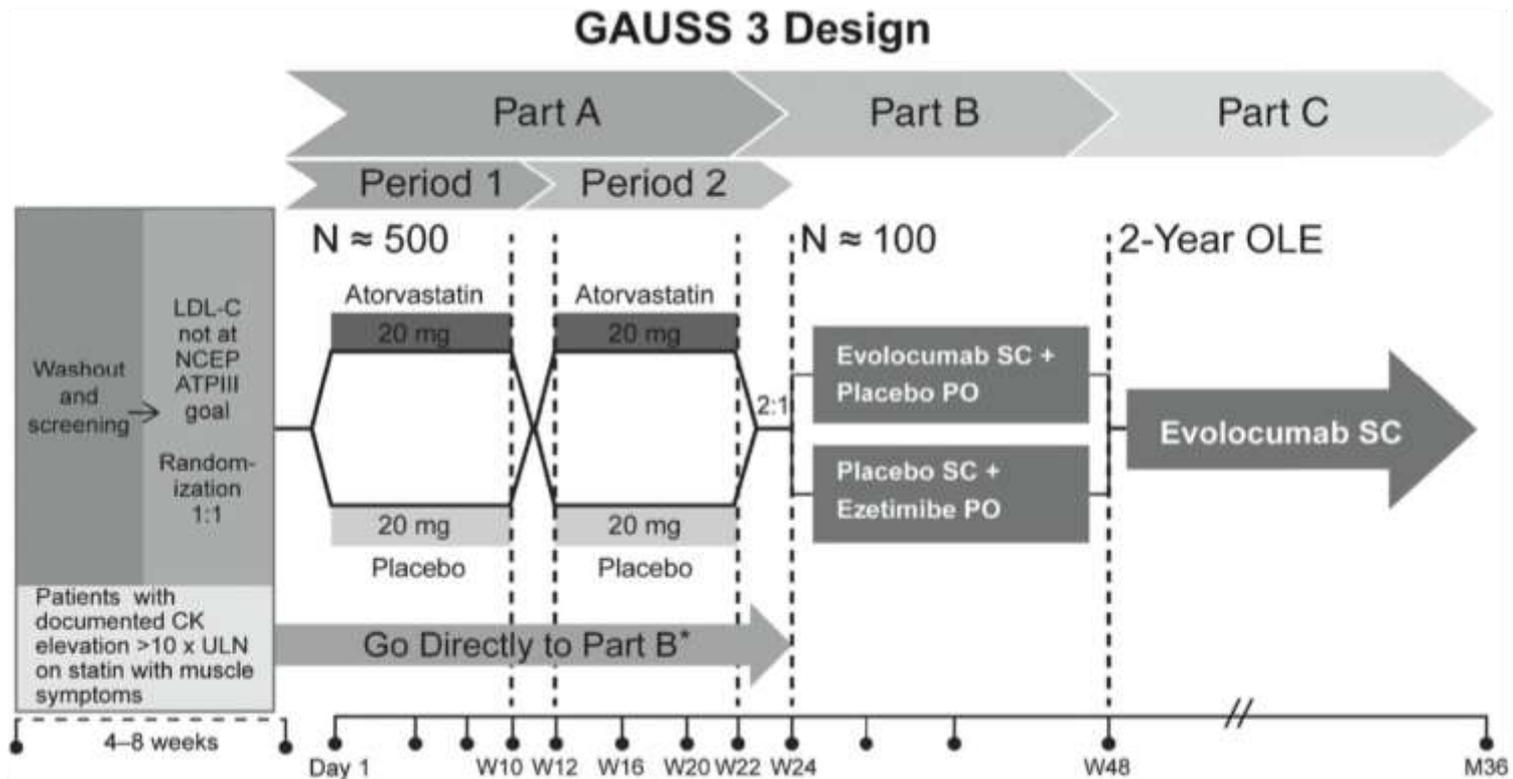
- Les symptômes musculaires sont les plus fréquemment rapporté sous statines: douleurs, fatigabilité. On ne retrouve pas forcément d'élévation des CPK. Symptômes s'amendent avec arrêt des statines. Effet dose dépendant.

Chiffre varie selon les études 5-25%

- Les myopathies ( **douleurs musculaires + CPK > 4-10 N**): 1 patient/ 10 000 traités par an, rhabdomyolyse 2 à 3 patients/100 000 traités/an

- **Les situations à risque:** - Insuffisance rénal ou hépatique
  - ATCD d' Intolérance musculaire aux hypolipémiant
  - ATCD de myopathie - variants fonctionnels de SLCO1B1
  - CPK >3N avant le traitement
  - Hypothyroïdie
  - > 75 ans
  - Asiatique
  - consommation d'alcool

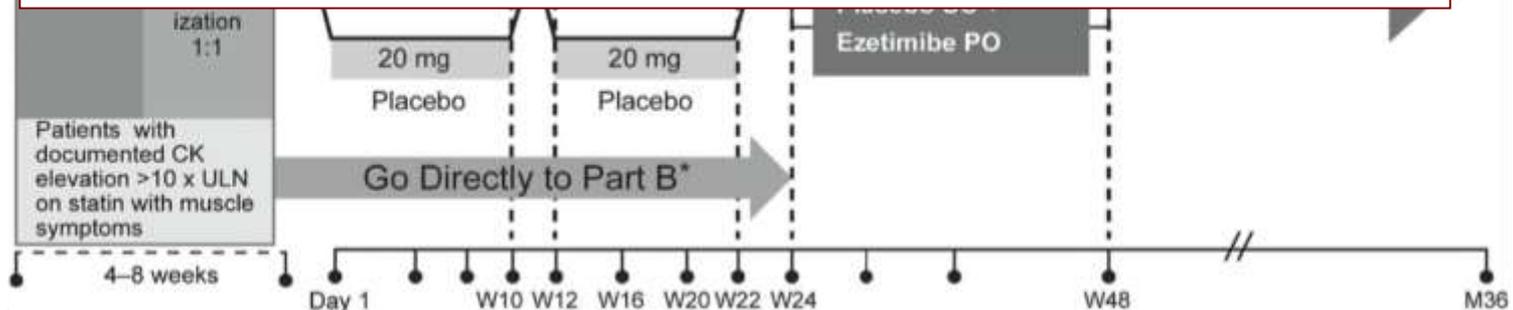
Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial

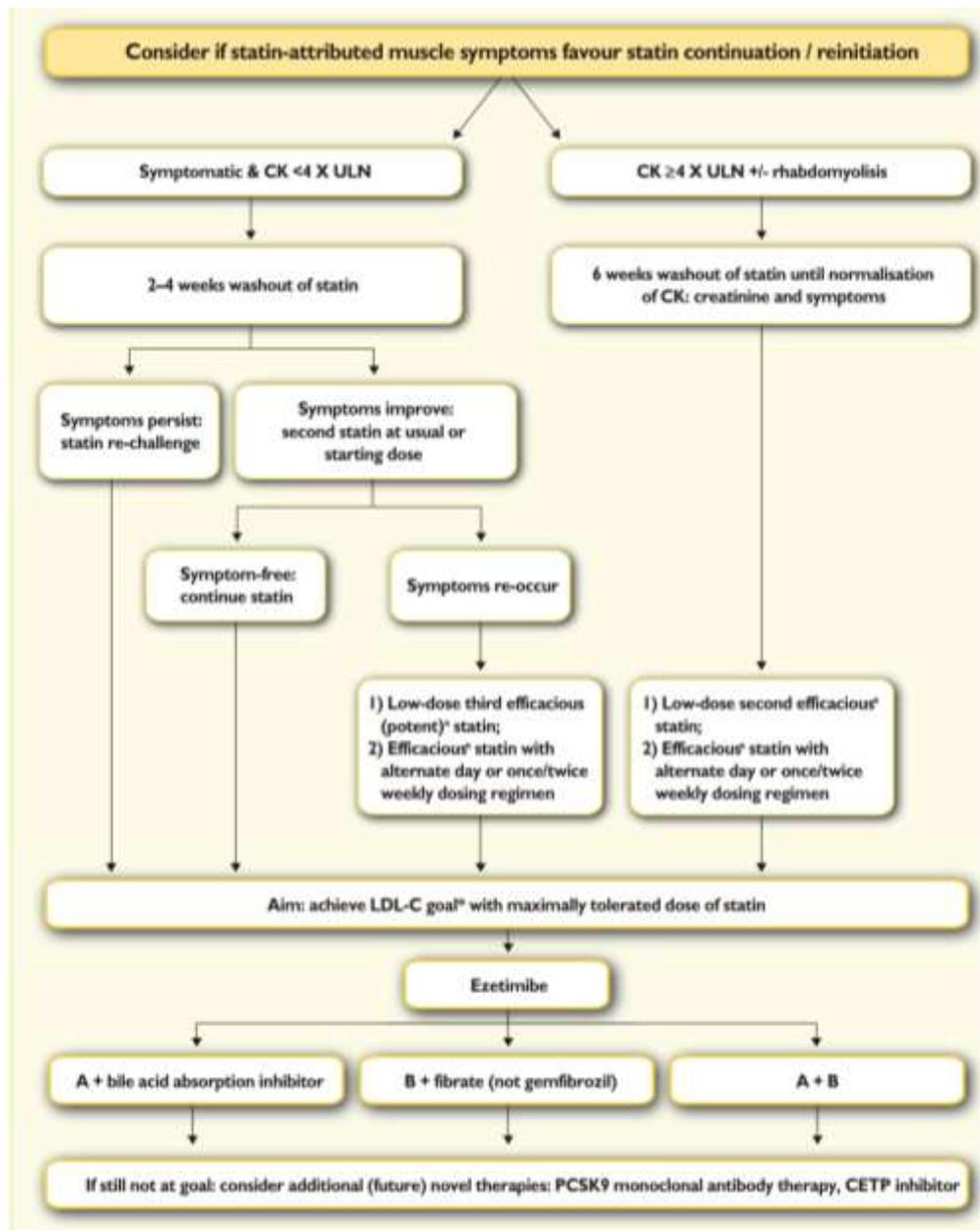


Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial

**GAUSS 3 Design**

- 42.6% des patients ont stoppé l'atorvastatine à cause de douleurs musculaires et pas le placebo
- 27% des patients ont rapporté des douleurs sous placebo et pas sous atorvastatine





CETP = cholesteryl ester transfer protein; CK = creatine kinase; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; ULN = upper limit of the normal range.  
 \*Efficacious statin such as atorvastatin or rosuvastatin.  
 \*Riser Z et al (2011).

**Web Figure C** Algorithm for treatment of muscular symptoms during statin treatment.<sup>211</sup>

Les statines entraînent un surrisque  
de myopathie



Info

Les statines entraînent un surrisque  
de diabète

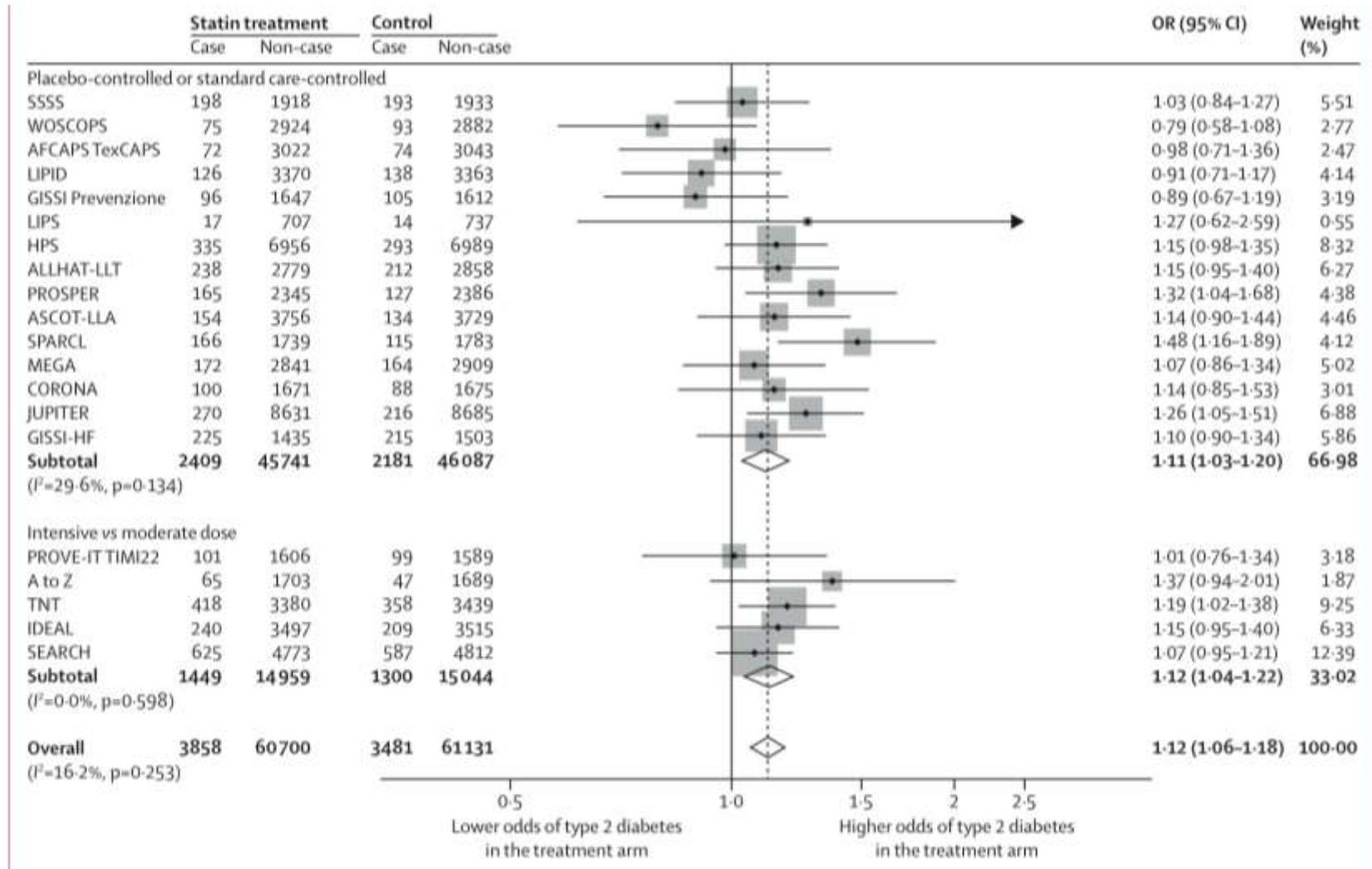


Info



Intox

# Un traitement par statines augmente de 12% (95% CI 6-18) le risque de nouveau diagnostic de DT2

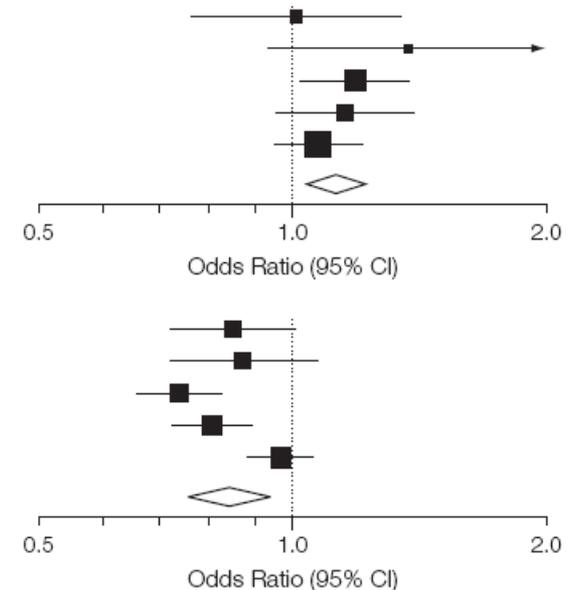


# Un risque de DT2 majoré avec les plus fortes doses ...1 nouveau cas de diabète pour 3.25 événements CV évités

Incident Diabetes	Cases/Total, No. (%)		OR (95% CI)
	Intensive Dose	Moderate Dose	
PROVE IT-TIMI 22, <sup>18</sup> 2004	101/1707 (5.9)	99/1688 (5.9)	1.01 (0.76-1.34)
A to Z, <sup>17</sup> 2004	65/1768 (3.7)	47/1736 (2.7)	1.37 (0.94-2.01)
TNT, <sup>15</sup> 2005	418/3798 (11.0)	358/3797 (9.4)	1.19 (1.02-1.38)
IDEAL, <sup>16</sup> 2005	240/3737 (6.4)	209/3724 (5.6)	1.15 (0.95-1.40)
SEARCH, <sup>5</sup> 2010	625/5398 (11.6)	587/5399 (10.9)	1.07 (0.95-1.21)
Pooled odds ratio	1449/16408 (8.8)	1300/16344 (8.0)	1.12 (1.04-1.22)
Heterogeneity: $I^2=0\%$ ; $P=.60$			

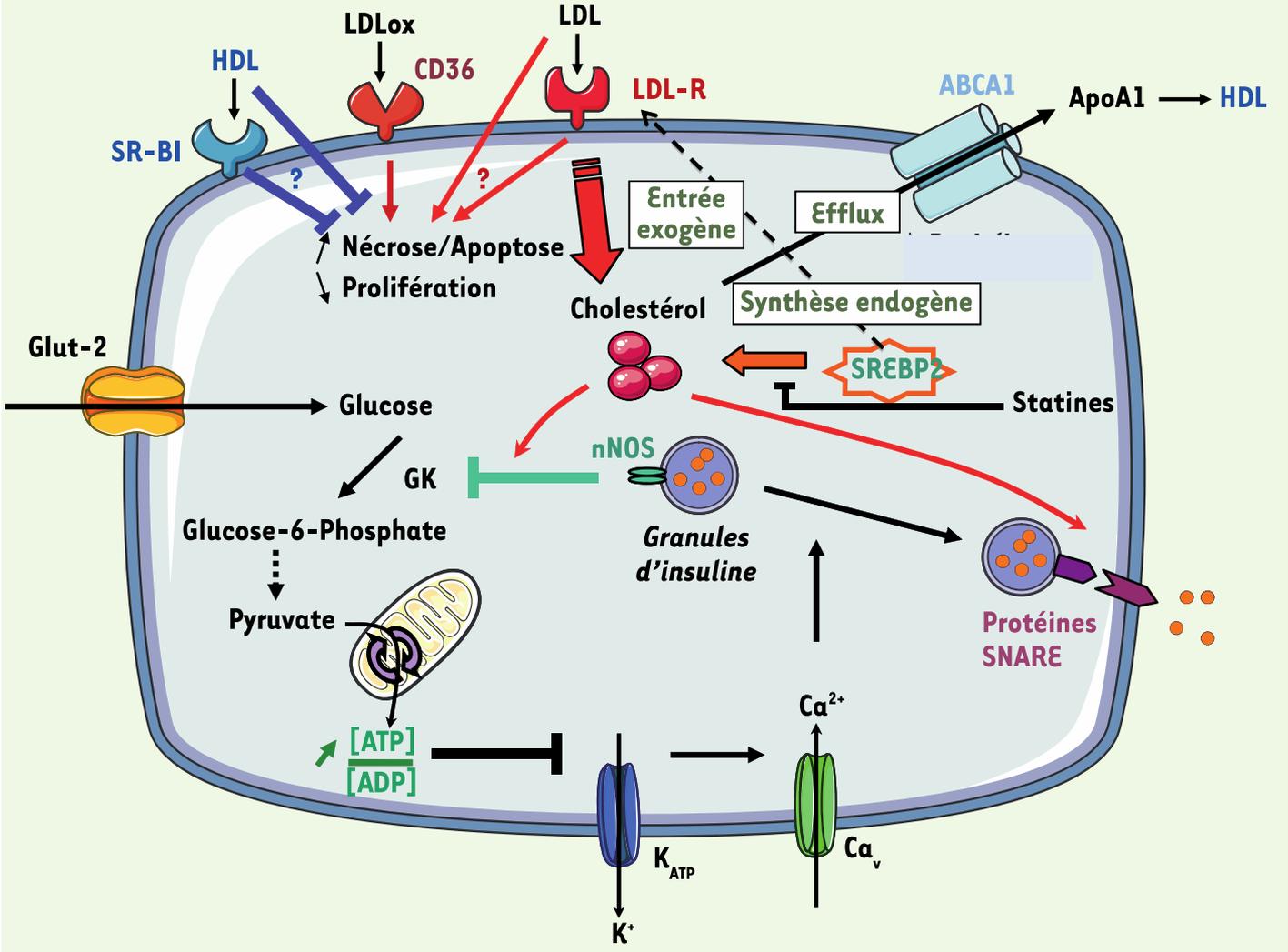
  

Incident CVD	Cases/Total, No. (%)		OR (95% CI)
	Intensive Dose	Moderate Dose	
PROVE IT-TIMI 22, <sup>18</sup> 2004	315/1707 (18.4)	355/1688 (21.0)	0.85 (0.72-1.01)
A to Z, <sup>17</sup> 2004	212/1768 (12.0)	234/1736 (13.5)	0.87 (0.72-1.07)
TNT, <sup>15</sup> 2005	647/3798 (17.0)	830/3797 (21.9)	0.73 (0.65-0.82)
IDEAL, <sup>16</sup> 2005	776/3737 (20.8)	917/3724 (24.6)	0.80 (0.72-0.89)
SEARCH, <sup>5</sup> 2010	1184/5398 (21.9)	1214/5399 (22.5)	0.97 (0.88-1.06)
Pooled odds ratio	3134/16408 (19.1)	3550/16344 (21.7)	0.84 (0.75-0.94)
Heterogeneity: $I^2=74\%$ ; $P=.004$			



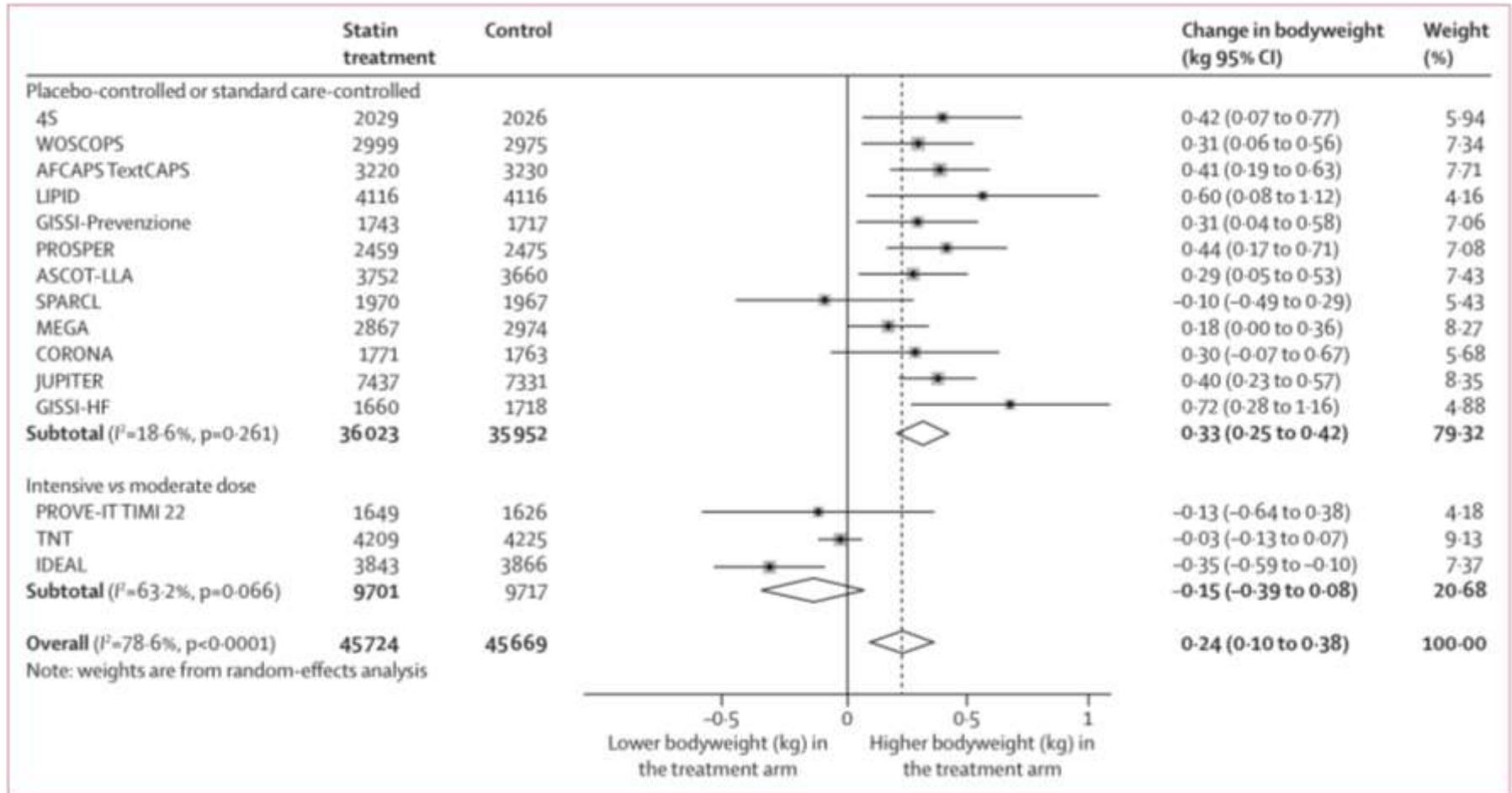
Data marker size indicates relative weight of the studies; OR, odds ratio; and CI, confidence interval.

# Cholestérol et cellules bêta, les liaisons dangereuses....



*Cellule Bêta*

# Un traitement par statines entraîne une augmentation de 1/3 kg sur 4.2 ans vs placebo



Les statines entraînent un surrisque  
de diabète



Info

# Troubles cognitifs et perte de mémoire sous statines

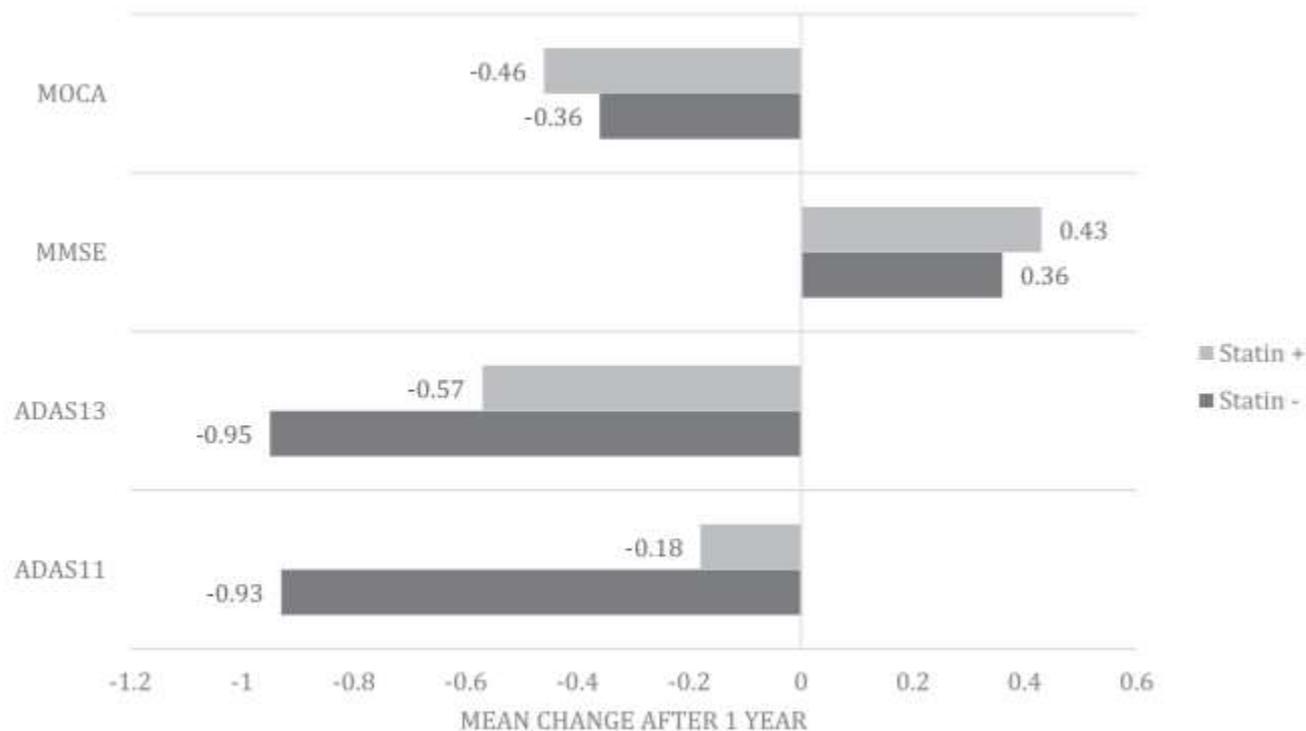


Info



Intox

# Les statines ne semblent pas avoir d'effet négatif sur les troubles cognitifs et la mémoire, effet plutôt + sur le long cours



*Smith KB et al. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 2017*  
*Collins R et al. Lancet 2016*

# Troubles cognitifs et perte de mémoire sous statines



**Intox**

# Surutilisation des statines



**Info**



**Intox**

# Traitements trop prescrits en France

1. **Antibiotiques** (avec risque de sélection de bactéries résistantes)
2. **Statines** (Evaluation HAS Juillet 2010 CP 2013) Les statines sont cout-efficaces en prévention secondaire et en prévention primaire seulement en cas de facteurs de risque associés
3. **Benzodiazépines** (20% des sujets de plus de 65 ans consomment des BZP de façon chronique) avec un risque d'effets secondaires connus  
Plusieurs actions HAS depuis 2007 jusqu'à CP de Sept 2012  
Programme Alerte/Maitrise/latrogénie



## 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Authors/Task Force Members: Alberico L. Catapano\* (Chairperson) (Italy), Ian Graham\* (Chairperson) (Ireland), Guy De Backer (Belgium), Olov Wiklund (Sweden), M. John Chapman (France), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (The Netherlands), Catriona S. Jennings (UK), Ulf Landmesser (Germany), Terje R. Pedersen (Norway), Željko Reiner (Croatia), Gabriele Riccardi (Italy), Marja-Riita Taskinen (Finland), Lale Tokgozoglul (Turkey), W. M. Monique Verschuren (The Netherlands), Charalambos Vlachopoulos (Greece), David A. Wood (UK), Jose Luis Zamorano (Spain)

Downloaded from <http://www.escapress.org/>

FICHE MÉMO

# Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge

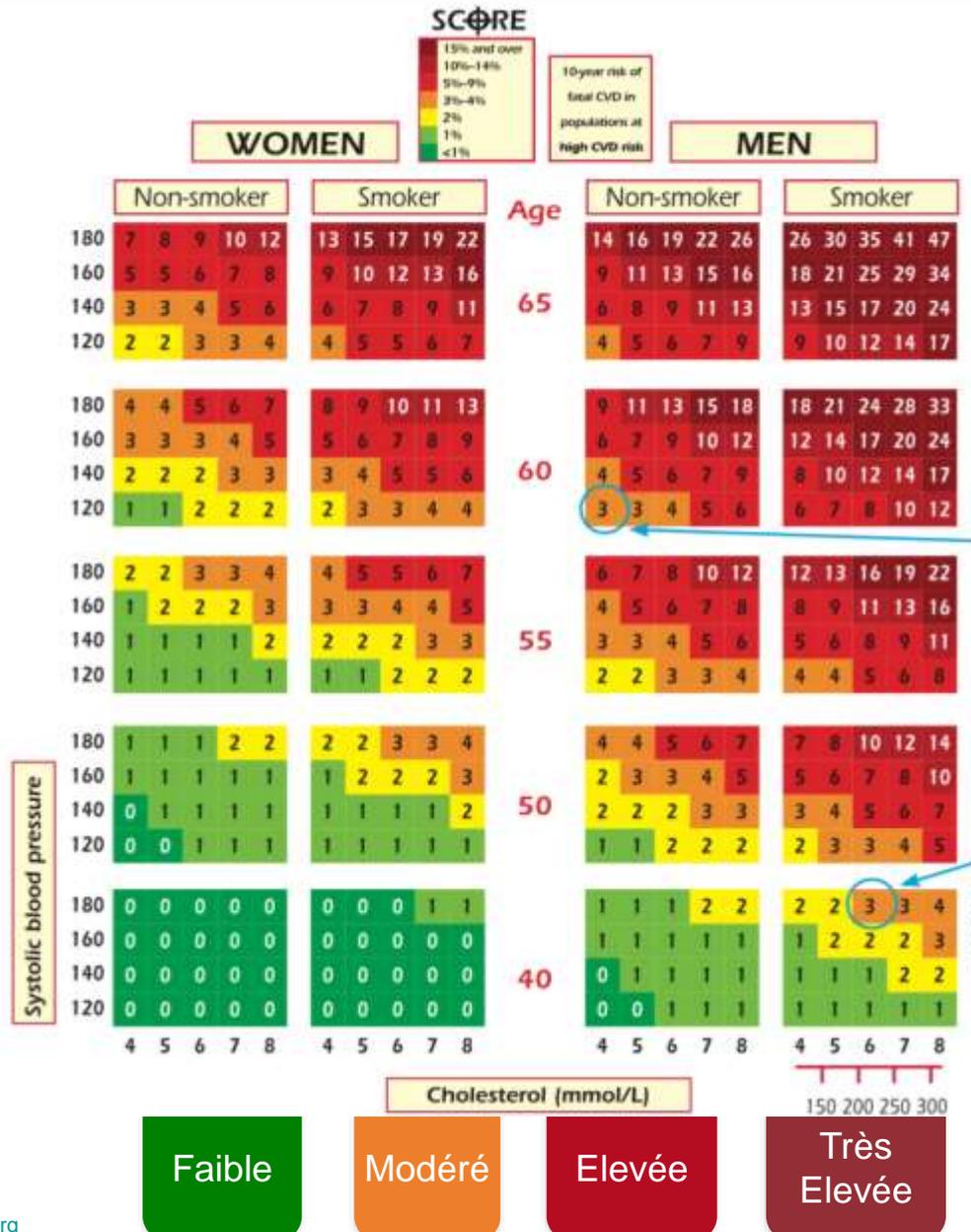
HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉLABORATION

Février 2017

# 1° étape: Evaluer le risque CV global des patients



# Outil Internet [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)



## HeartScore

Date de l'examen 18 May 2014

Nom du patient PAUL ASTRA

Âge 60 (1/1954)

Sexe Masculin

### Calculator

Examination date 19/05/2014

Patient name PAUL

Date of birth 1 1954

Sex  Male  Female

**Full Score**

**BMI Score**

Systolic blood pressure: 160

Cholesterol: 7.0 mmol/L

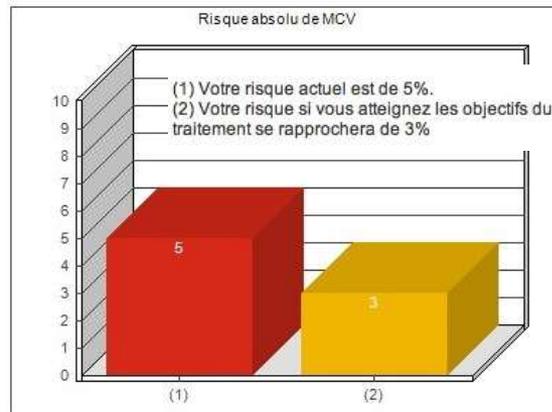
HDL Cholesterol: 1.2

Smoker:  Yes  No

Calculate Risk

Facteurs de risque	Vos résultats	Ce à quoi vous devez aspirer :
Pression artérielle systolique	160	Inférieur à 140
Cholestérol	7 mmol/L	Inférieur à 5 mmol/L
Cholestérol HDL	1.2 mmol/L	Supérieur à 1 mmol/L
Fumeur	Non	Non
<b>Votre risque de MCV total*</b>	<b>5%</b>	<b>3%</b>

\* Le risque total de MCV est le risque de mortalité sur 10 ans.



Votre âge de risque : en raison de vos facteurs de risque, votre risque est similaire à celui d'une personne âgée de 78 ans sans facteur de risque, c'est ce que l'on appelle votre « âge de risque ». Vous pouvez réduire votre âge de risque en réduisant vos facteurs de risque.

# 4 niveaux de risque CV

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

# Objectif de LD-C selon le risque cardiovasculaire

	Risque CV	LDL-C cible (seuil de déclenchement du traitement)
Faible	<b>FAIBLE</b>	<b>1.9 g/l</b>
Modéré	<b>INTERMEDIAIRE</b>	<b>1.3 g/l</b> (modulable selon choix du patients, athérome infraclinique*, maladie inflammatoire, IRC modérée)
Elevée	<b>ÉLEVÉ</b>	<b>1 g/l</b>
Très Elevée	<b>TRES HAUT RISQUE</b>	<b>0.7 g/l</b>

\* *Consensus d'expert Français 2016* Préconisation de réaliser un score calcique en 1<sup>o</sup> intention

# Niveau de risque cardiovasculaire chez le DT

Risque CV

Faible

**FAIBLE**

Modéré

**INTERMEDIAIRE**

**DT < 40 ans sans atteintes d'organes cible et sans FRCV**

Elevée

**ÉLEVÉ**

**DT < 40 ans avec atteintes d'organes cibles et/ou 1 FRCV**  
**DT > 40 ans sans atteintes d'organes et sans FRCV**

Très Elevée

**TRES HAUT RISQUE**

**DT > 40 ans avec atteintes d'organes cibles et/ou 1 FRCV**  
**Prévention II**

Risque faible à modéré  
LDL-C > Objectifs (1.9 g/l ou 1.3g/l)

Mesures Hygiéno-diététiques **puis** statines

- Même sous traitements médicamenteux
- Prise en charge des autres FRCV
- Activité physique adaptée
- Mesures nutritionnelles:
  - Diète méditerranéenne
  - Diminution des acides gras saturés au profit des acides gras polyinsaturés

# Risque élevé à très élevé LDL-C > Objectifs

Mesures Hygiéno-diététiques + statines 1<sup>o</sup> intention  
Choix de la statine selon le niveau de LDL-C

Statines	Posologie (mg/j)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine*			-30%	-30%	-40%
Pravastatine*		-30%	-30%	-30%	
Simvastatine		-30%	-40%	-40%	*
Atorvastatine		-40%	>40%	>40%	>40%
Rosuvastatine*	-40%	>40%	>40%	>40%	

*% de baisse du LDL-C envisagé*

# Expérience réunionnaise dans le DT2

*374 patients DT2 hospitalisés pour IDM au CHU en 2016*

<b>Niveau de risque</b>	
Modéré	20 (5,3)
Elevé	1 (0,3)
Très élevé	353 (94,4)
<b>Objectifs de LDL-C et % de patients ayant atteint l'objectif (n=259 diabétiques avec mesure LDL)</b>	
% global de patients à l'objectif	<b>113 (43,6)</b>
% de patient avec objectif <1.3 g/l risque modéré	14 (5,4)
% de patient à cet objectif	9 (64,2)
% de patient avec objectif <1.0 g/l risque élevé	1 (0,4)
% de patient à cet objectif	0 (0)
% de patient avec objectif <0.7. g/l risque très élevé	<b>244 (94,2)</b>
% de patient à cet objectif	<b>98 (40,3)</b>

# Surutilisation des statines



Info



Intox

Parmi les autres effets II rapportés

\* Hépatite médicamenteuse, fréquence entre 0.5-2% des patients sous statines mais imputabilité des statines difficile à prouver <sup>1</sup>



\* AVC hémorragique 5-10 patients/ 10 000 patients traités sur 5 ans <sup>2</sup>



\* troubles de la vision/ cataracte



\* Neuropathie



# Conclusions

- Parmi les effets II réellement attribuables aux statines on retrouve les myopathies, un surrisque de DT2 et d'AVC hémorragique
- Les troubles cognitifs et de la mémoire ne semblent pas être des effets secondaires des statines
- Nous avons des recommandations française (HAS 2017) qui fixent les modalités de prescriptions des statines ainsi que les objectifs de LDL-C à atteindre et beaucoup de patients sont encore au dessus de ces objectifs.

*But you don't forget to take  
your anti cholesterol medicine!...*



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**

- Consultation de lipidologie le mardi après midi CHU St Pierre
- Dyslipidémies à la Réunion- Dunnigan

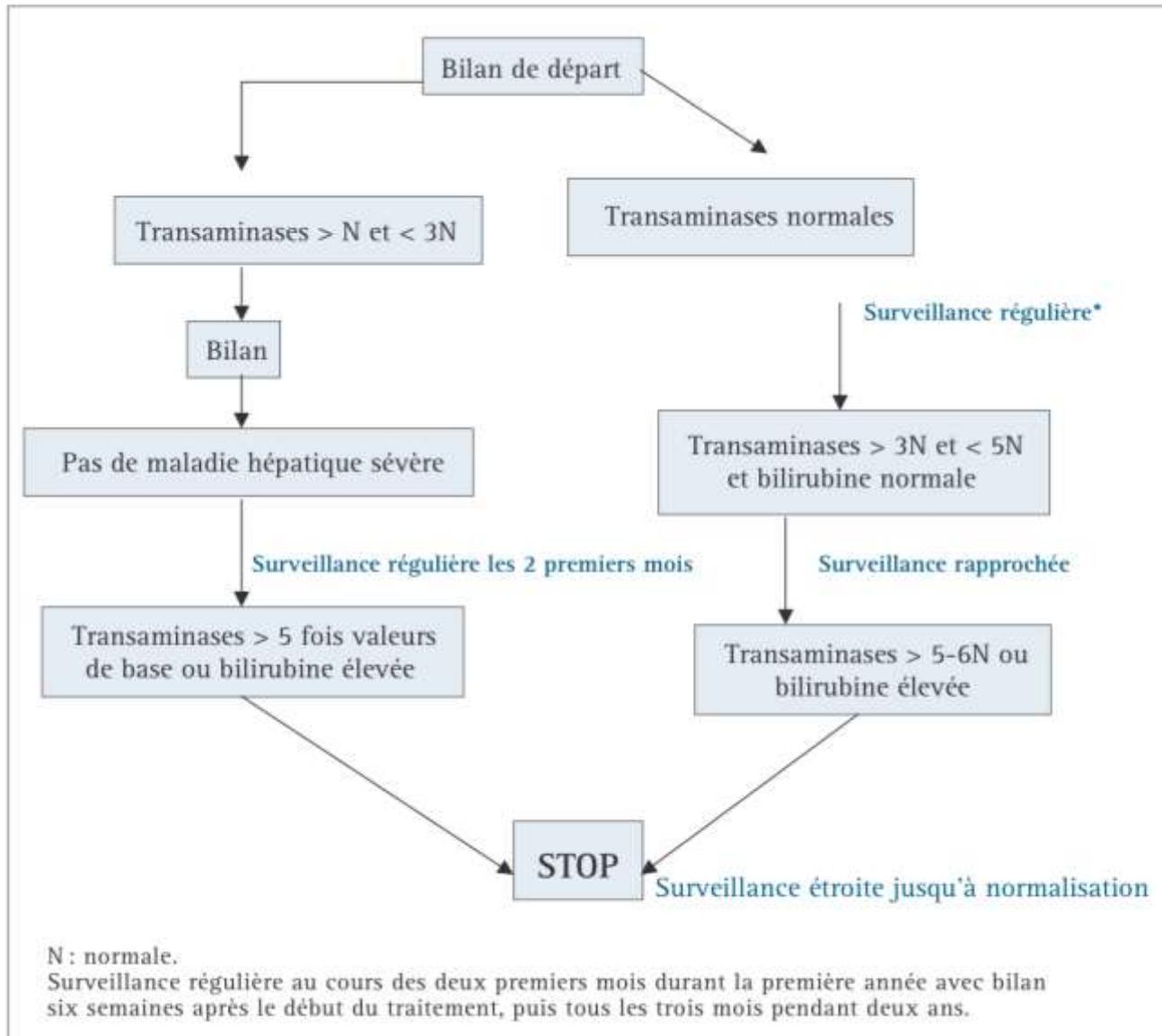


Figure 1. - Surveillance hépatique d'un traitement par statines.

*D'après JF Cadranel Creil*