

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

L'effet diabétogène des statines : Premières notifications et revue de la littérature

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 mai 2014

Par

Frédéric STAMBACH

Né le 14/10/1982, à Charleville-Mézières

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur BuchonPrésident
M. le Professeur Virot..... Juge
M. le Professeur Buisson..... Juge
M. le Professeur Bonnetblanc..... Juge
M. le Docteur Lavaure Membre invité
M. le Docteur Nicot..... Directeur de thèse



UNIVERSITE de LIMOGES

FACULTE de MEDECINE

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la
REDACTION des DEDICACES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire

BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRAVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service

FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE

MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE Responsable de service

STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
----------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
ESCLAIRE Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LE GUYADER Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA-BALDINI Anne-Sophie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE

PROFESSEURS ASSOCIES

BUISSON Jean-Gabriel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

MENARD Dominique Maître de Conférences associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES

BARRAUD Olivier Maître de Conférences associé des Universités
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PROFESSEURS EMERITES

BONNETBLANC Professeur des Universités Emérite
Jean-Marie

VIDAL Elisabeth Professeur des Universités Emérite

Le 09 septembre 2013



SOMMAIRE

ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	17
1. OBJECTIFS	21
2. MATERIEL ET METHODE	23
2.1. Les déclarations des cas de pharmacovigilance	24
2.2. L'analyse de la littérature.....	25
2.3. L'analyse des résumés des caractéristiques du produit.....	25
3. RESULTATS.....	27
3.1. Les premières notifications déclarées de pharmacovigilance	28
3.2. Revue de la littérature	38
3.3. L'analyse des résumés des caractéristiques du produit.....	86
4. DISCUSSION.....	91
4.1. Atouts et limites.....	92
4.2. Les cas de pharmacovigilance.....	94
4.3. Synthèse de la revue de la littérature.....	105
4.4. Quelle est la part de diabète attribuable aux statines ?	108
4.5. Quelle est l'information disponible ?.....	109
4.6. Quelles sont les implications pour la pratique médicale?.....	111
4.7. Ouvertures	116
CONCLUSION.....	119
DECLARATION PUBLIQUE D'INTERET	123
ANNEXES.....	129
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	189
TABLE DES MATIERES	209
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	211
TABLE DES TABLEAUX.....	213
TABLE DES ANNEXES	215
SERMENT D'HIPPOCRATE	217



REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury

Merci au **Professeur Daniel BUCHON**, qui me faites l'honneur de présider mon jury, et pour son intérêt à notre sujet. Merci pour votre enseignement pendant toutes mes études médicales.

Merci à mon Directeur de thèse, le **Docteur Philippe NICOT**. Je te remercie pour la confiance que tu as placée en moi. Ton savoir encyclopédique et ta rigueur scientifique m'ont servi d'exemples. Merci de m'avoir soutenu et accompagné tout au long de ce travail. Merci pour ta grande disponibilité.

Merci au **Professeur Patrice VIROT** qui me faites l'honneur de juger mon travail. Merci pour l'accueil que vous réservez à vos étudiants dans votre service, notamment les plus jeunes.

Merci au **Professeur Jean-Gabriel BUISSON**, qui me faites l'honneur de juger mon travail, et pour votre enthousiasme pour notre sujet. Merci pour votre accueil et votre enseignement tout au long de mon cursus.

Merci au **Professeur Jean-Marie BONNETBLANC** qui me faites l'honneur de juger mon travail. Merci pour votre implication dans la formation des médecins généralistes.

Merci au **Docteur Serge LAVAURE** : ta présence dans mon jury est un honneur. Merci pour tes qualités professionnelles et ton amitié. Au plaisir de travailler ensemble.

Pour la relecture

Je tiens à remercier chaleureusement tous mes chers relecteurs pour le temps consacré, la précision et la pertinence de leurs remarques qui ont largement contribué à améliorer ce travail.

Par ordre alphabétique, je remercie : le Dr Jean-Sébastien Borde, le Dr Hamid Bouali, le Dr Michel Colombé, le Dr Philippe Foucras, le Dr Jean-Baptiste Harriague, le Dr Claire Parker, Rémy Parker, le Dr Nathalie Péronnet-Salaün, Anne Stambach-Terrenoir, Claude Stambach, Emmanuelle Stambach, le Dr Yves Stambach, le Dr Alain Wasniewski.

Je remercie tout particulièrement le Dr Jean Doubovetzky pour l'ampleur et la précision de sa relecture.

Remerciements généraux

À mes parents, pour leur immense confiance et leur soutien tout au long de ma scolarité. En particulier à mon père auquel je dédie mon travail et qui par une amusante coïncidence prend sa retraite de Docteur au moment où je le deviens. Merci pour l'exemple que tu m'as donné.

À ma compagne, Claire, avec qui j'ai la chance de partager chaque jour.

À mes sœurs, Anne et Emmanuelle, pour leur soutien, et leur présence irremplaçable.

À mes beaux-parents, Catherine et Rémy, pour leur soutien et leur aide.

À mon neveu, mes beaux-frères, mes belles sœurs, mes oncles, mes tantes, mes cousins, Manie et mon grand-père, pour la joie de vous retrouver à chaque réunion de famille.

Merci à Luc pour tous ces moments partagés au bord de l'eau.

Remerciements à tous mes amis d'enfance, d'internat ou d'ailleurs qui m'ont accompagné ces dernières années.

Remerciements aux services et aux médecins qui m'ont accueilli au cours de mes études, en particulier au Pr Buchon, au Pr Buisson, à Philippe Nicot, Serge Lavaure, Daniel Rouby, et Aymeric Dalocchio.

Merci à Irène Frachon pour son soutien.

ABREVIATIONS

ADO = Anti Diabétique Oral

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

BPCO = BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CPK = Créatine PhosphoKinase

CRPV = Centre Régional de PharmacoVigilance

DT2 = Diabète de Type 2

ECR = Essai Contrôlé Randomisé

EMA = Agence Européenne du Médicament

FDA = Food and Drug Administration

HAS = Haute Autorité de Santé

Hba1c = Hémoglobine Glyquée

HDL = Lipoprotéines de Haute Densité (High Density Lipoprotein)

HR = Hazard Ratio

HTA = HyperTension Artérielle

IDM = Infarctus Du Myocarde

IMC = Indice de Masse Corporelle

INSEE = Institut National de la statistique et des Etudes Economiques

LDL = Lipoprotéines de Faible Densité (Low Density Lipoprotein)

LDL-c = Cholestérol sous forme libre et estérifié contenu dans les LDL

NOD = Nouveaux diabètes (New-Onset Diabetes)

OR = Odds Ratio

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

RR = Risque Relatif

SMD = Standardized Mean Difference

TEP-SCAN = Tomographie à Emission de Positrons



INTRODUCTION



Les inhibiteurs du 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl Coenzyme-A (HMG-CoA) réductase, communément appelés statines, sont utilisés en France et dans le monde pour la diminution des événements cardiovasculaires, en prévention primaire et secondaire. Les statines agissent en diminuant la synthèse de cholestérol, en particulier hépatique.

Les statines sont actuellement la classe thérapeutique la plus vendue au monde [1]. Elles étaient consommées par environ 6.4 millions de Français, pour un coût d'environ 1.2 milliard d'euros en 2012 d'après l'Assurance Maladie. Cette dernière estime qu'une statine est prescrite à un million de nouveaux patients chaque année [2]. En France, cinq molécules sont disponibles : l'atorvastatine (32.4% des parts de marché), la rosuvastatine (30.1%), la pravastatine (17.4%), la simvastatine (16.4%), et la fluvastatine (3.7%). La structure de prescription est fort différente des autres pays européens, dans lesquels la statine « majoritaire » est la simvastatine (plus de 60%). La rosuvastatine en particulier possède une part de marché inférieure à 8% en moyenne en Europe [2].

Les effets indésirables les plus connus des statines sont leurs effets hépatiques et musculaires. Récemment, un nouvel effet indésirable a été décrit, un effet diabétogène. En 2010, Sattar et al. ont publié une méta-analyse solide identifiant l'effet diabétogène des statines en tant que classe [3]. Depuis, d'autres méta-analyses ont permis de confirmer ce résultat [1] [4]. Un effet-dose a également été mis en évidence [5] [6]. A la suite de ces travaux, des études de pharmaco-épidémiologie rétrospectives sont venues conforter cet effet diabétogène, toutes retrouvent l'effet-classe des statines [7] [8] [9] [10]. L'influence d'un effet-durée d'exposition a également été identifié [7]. Dès 2012, l'Agence européenne du médicament (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) informaient de ce nouvel effet indésirable par une alerte, respectivement en janvier 2012 (réactualisée en mars 2012) [11] et février 2012 [12]. Les deux agences imposaient aux firmes pharmaceutiques une modification commune à toutes les statines, mentionnant l'effet diabétogène. En 2014, l'existence de l'effet diabétogène fait l'objet d'un vaste consensus dans la communauté scientifique internationale, bien que les mécanismes à l'œuvre soient encore mal compris.

Lors de mon stage de premier niveau, puis de deuxième niveau, dans le cadre de mon internat de médecine générale, j'ai travaillé dans le cabinet du Dr Philippe Nicot à Panazol dans la Haute-Vienne (87).

En mai 2012, nous étions face à un patient présentant des myalgies intenses sous statine en prévention secondaire. En rédigeant un courrier au cardiologue de ce patient, nous avons découvert l'alarme de la FDA, concernant l'effet diabétogène des statines.

La déclaration des effets indésirables étant une obligation légale du médecin [13], nous avons alors décidé, avec le Dr Nicot, d'analyser l'ensemble des dossiers de sa patientèle, afin de repérer les patients ayant développé un diabète sous statines dans les dix dernières années. Nous avons identifié quatre cas pouvant être compatibles avec cet effet indésirable, qui ont tous été déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Afin d'étayer nos déclarations et mettre en perspective nos cas avec une réflexion de santé publique, nous avons réalisé une analyse des diverses publications, qui étaient pour la majorité contemporaines de nos notifications.

Au fil des mois, l'évidence d'un effet diabéto-gène se fit jour dans les publications internationales. Notre devoir d'information s'imposait de plus en plus. La lecture des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) nous a permis de remarquer une hétérogénéité dans la mention du risque diabéto-gène, qu'il nous a semblé nécessaire de préciser.

De ces différents éléments émergèrent des questions supplémentaires. Quelle était l'ampleur de cet effet indésirable ? Parmi les millions de Français sous statines en 2014, combien de nouveaux diabètes apparus étaient attribuables à cette classe thérapeutique ?

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie chronique, augmentant le risque de mortalité toutes causes. Les complications, principalement vasculaires et neurologiques, surviennent après 10 ou 20 ans d'évolution. D'après l'assurance maladie, en France, environ 3 millions de personnes sont traitées pour un DT2 en 2009 [14]. L'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques estime qu'environ 20% des diabétiques âgés de 18 à 74 ans ne seraient pas diagnostiqués, donc non comptabilisés par l'assurance maladie. De plus, la prévalence est en augmentation constante : environ 5.4% par an entre 2000 et 2011 [15]. Il est particulièrement préoccupant de découvrir qu'une classe thérapeutique prescrite à plus de 6 millions de Français possède un effet diabéto-gène. Le coût social et sociétal global de cette pathologie chronique est un paramètre important de la réflexion.

Les recommandations actuelles ne prennent pas réellement en compte cet effet indésirable. Dans le meilleur des cas, ce risque est signalé avec la consigne de ne pas modifier le traitement, et d'enclencher le traitement standard du DT2. Il nous a semblé devoir préciser les nombreuses interrogations qui entourent cette prise en charge.

Après avoir décrit nos objectifs, la deuxième partie de ce travail sera consacrée à la description des méthodes utilisées pour la sélection des cas déclarés, la revue de la littérature, et l'analyse de l'information disponible.

La troisième partie présentera l'ensemble des résultats de notre recherche.

Dans la quatrième partie, nous discuterons les résultats de ce travail. Nous commencerons par une discussion de l'analyse de nos notifications. Ensuite nous proposerons une synthèse de notre revue de la littérature. Puis nous tenterons de répondre à nos trois questionnements. Quelle est la part de diabète attribuable aux statines ? Quelle est l'information disponible ? Quelles sont les implications pour la pratique médicale ?

Enfin, au terme de ce travail, nous émettrons quelques propositions pour améliorer les connaissances et la prise en compte de cet effet indésirable.

1. OBJECTIFS



- Décrire les premières notifications de diabète survenant sous statines.
- Analyser la littérature scientifique en 2014.
- Discuter les implications pour la pratique.
- Décrire les modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et des notices, pour l'ensemble des statines depuis l'alarme de l'EMA.

2. MATERIEL ET METHODE



2.1. Les déclarations des cas de pharmacovigilance

La recherche de nouveaux cas de diabète (New-Onset Diabetes = NOD dans la littérature internationale) sous statines a été réalisée à partir de la patientèle du cabinet de médecine générale du Dr Philippe Nicot.

Cette recherche a été prospective et rétrospective, et a été possible grâce à une tenue exhaustive du dossier médical, incluant les résultats d'examens biologiques, les comptes rendus des consultations au cabinet, les données biométriques, les comptes rendus des consultations spécialisées et des examens complémentaires.

Les logiciels informatiques utilisés au cabinet pour la gestion des dossiers ont été DbMed jusqu'à 2012 puis Xmed.

Afin de repérer cet effet indésirable sans modèle de référence disponible, nous avons posé, à partir d'une première recherche documentaire, les critères d'inclusion suivants :

- avant l'introduction de la statine les patients devaient avoir une glycémie à jeun < 1.26 g/L, ou une hémoglobine glyquée (Hba1c) < 6.0%.
- ils ne devaient pas avoir reçu de traitement AntiDiabétique Oral (ADO) avant l'introduction de la statine.
- un diabète biologique devait avoir été diagnostiqué (au moins 2 glycémies à jeun supérieures à 1.26 g/L, et/ou Hba1c \geq 6.5%) dans les 2 années suivant l'introduction du traitement par statines.
- un dosage régulier de l'Hba1c devait avoir été fait pour suivre l'évolution.
- une amélioration de l'équilibre glycémique (baisse de l'Hba1c) devait avoir été constatée après la baisse de la posologie ou l'arrêt du traitement par statines.
- les patients devaient avoir été exposés à une seule statine de façon continue.
- La recherche a été effectuée pour les 10 dernières années, soit jusqu'en 2004 inclus.

L'utilisation de l'Hba1c permet d'obtenir une évaluation de l'équilibre glycémique des 2-3 derniers mois, elle est moins sensible aux variations journalières que la glycémie à jeun. L'Hba1c possède l'avantage de pouvoir mettre en évidence un déséquilibre glycémique même lorsque les glycémies à jeun sont normales, témoignant ainsi d'une augmentation des

glycémies post-prandiales et d'une insulino-résistance, ce qui peut être le cas avec les statines [16] [17] [18]. En France, le diagnostic de diabète repose sur les glycémies à jeun, et non sur l'Hba1c seule [19]. Dans notre travail, nous avons parfois utilisé l'Hba1c seule comme critère diagnostic de diabète, si elle dépassait le seuil de 6.5%. Ce critère diagnostic est celui de *l'American diabetes association* [20], mais ne fait pas consensus en France.

Cette phase de détection a été longue, puisqu'il a fallu reprendre les dossiers des patients qui avaient pris une statine au cours des 10 dernières années, et chez qui parfois le traitement avait été stoppé plusieurs années auparavant.

Le modèle de la grille utilisée pour recueillir les données a été reproduit en annexe 1.

Le suivi dans le temps s'arrête pour tous les patients au moment de la déclaration au CRPV.

2.2. L'analyse de la littérature

Pour cette revue de la littérature nous avons étudié la totalité des articles référencés dans PubMed avec les mots-clés *statins+new-onset+diabetes* jusqu'à la date du 1^{er} avril 2014. Tous les résumés ont été lus, nous avons inclus les méta-analyses, les revues systématiques, ainsi que les études de pharmaco-épidémiologie.

Nous avons étudié les essais cliniques utilisés dans les méta-analyses.

Nous avons intégré des références qui ne répondaient pas à cette recherche par mots-clés, mais qui étaient référencées dans les articles sélectionnés.

Les mécanismes physiopathologiques ont été analysés à partir des revues systématiques, et des résumés des études expérimentales référencées dans ces publications.

Il n'y a pas eu de vérification de la sélection des articles par des relecteurs indépendants.

2.3. L'analyse des résumés des caractéristiques du produit

Dès 2012, l'alarme de l'EMA précisait que les firmes pharmaceutiques commercialisant une spécialité appartenant à la classe des statines, devaient intégrer dans leur monographie l'effet diabétogène pour les personnes à risque de diabète [11] (voir en annexe 6). Avant cette date, le diabète ne faisait pas partie des effets indésirables mentionnés dans les RCP pour l'ensemble des statines. Cet effet indésirable était mentionné

uniquement pour la rosuvastatine, du fait des résultats de l'étude JUPITER, mais il n'était pas présenté comme un effet-classe. Nous avons remarqué en 2012 que cette demande ne semblait pas avoir été suivie d'effet.

La commission de la transparence de la HAS a rendu public un avis sur la rosuvastatine, mis en ligne le 15/4/2014, dans lequel il est indiqué qu'un texte harmonisé pour les statines en tant que classe a été rédigé pour la modification des RCP concernant toutes les statines [21] (voir en annexe 7).

Nous avons analysé l'ensemble des RCP et des notices destinées aux patients pour chaque statine, entre le 25 avril 2014 et le 28 avril 2014 inclus. Pour cela nous avons utilisé le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>) où sont notifiées les dates de mise à jour des RCP pour chaque spécialité, pour chaque firme pharmaceutique, et pour chaque posologie.

La base de données de l'ANSM sur laquelle nous avons travaillé n'a pas varié pendant toute la période de notre recherche, et sa dernière mise à jour datait du 25 avril 2014 (voir annexe 4).

A partir de ce site nous avons analysé chaque statine commercialisée par toutes les firmes pharmaceutiques à cette date, génériques et princeps compris. Les contenus de cette recherche sont disponibles en annexes 3 à 5, pour chaque molécule.

Critères d'inclusion :

- Statines seules ou associées commercialisées en France entre le 25/4/2014 et 28/4/2014 inclus
- Présence du RCP et de la notice
- Date de mise à jour notée

L'ensemble du contenu des notices et des RCP a été enregistré le 28 avril 2014 et conservé.

3. RESULTATS



3.1. Les premières notifications déclarées de pharmacovigilance

3.1.1. Présentation

Quatre cas ont été retenus, trois en prévention secondaire, et un en prévention primaire. L'atorvastatine est concernée pour deux cas, la pravastatine et la simvastatine pour un cas chacune.

Ces quatre cas ont tous été déclarés au CRPV. Nous savons, par la réponse du centre, que notre premier cas, déclaré en août 2012, est la première notification référencée dans la base nationale de pharmacovigilance pour un diabète sous statines.

Trois patients ont été exclus.

Le premier avait deux critères d'exclusion

- Nous ne possédions ni glycémie à jeun ni Hba1c récentes avant l'introduction de la statine.
- Après la constitution du DT2, la diminution de la statine n'a pas entraîné d'amélioration de l'Hba1c.

Le second avait deux critères d'exclusion :

- Il y avait eu une prescription de deux statines différentes, avec un intervalle de un an sans statine.
- Après la constitution du DT2 sous atorvastatine 80 mg, celle-ci a été diminuée à 40 mg mais sans recul suffisant pour l'inclure dans cette étude.

Le troisième avait deux critères d'exclusion :

- Le DT2 a été diagnostiqué 5 ans après le début de la pravastatine.
- Pas de diminution de l'Hba1c après la baisse de la pravastatine.

Nous allons présenter ici nos quatre cas compatibles avec un effet diabétogène des statines. Ils sont présentés chronologiquement, c'est-à-dire dans l'ordre de déclaration au CPRV, et s'échelonnent de 2012 à 2013.

Chaque notification est présentée selon le plan suivant :

- Contexte : âge, antécédents, courte histoire clinique.
- Traitement : historique du traitement jusqu'à l'apparition du diabète.
- Apparition du diabète : histoire de la maladie et paramètres biologiques.
- Evolution : histoire clinique à partir de l'apparition du diabète, évolution des paramètres biologiques, étapes importantes.
- Courbe d'évolution de l'Hba1c dans le temps avec les étapes clés.

3.1.2. Le cas de Mr A. : simvastatine en prévention secondaire (août 2012)

➤ Contexte

Mr A. a 59 ans au moment de la déclaration.

Il n'a pas d'antécédent particulier. Il a un tabagisme actif (70 paquets-années) sevré en 2008.

Il a fait un infarctus du myocarde (IDM) en mars 2008, à l'âge de 55 ans. La prise en charge hospitalière aboutissait à un quintuple pontage.

➤ Traitement

En avril 2008, il est sorti de sa rééducation avec de la simvastatine 20 mg, en prévention secondaire. Les autres traitements associés étaient de l'aspirine à 160 mg/j, du péridopril à 2 mg/j, et du métoprolol 100 mg/j.

Le péridopril est augmenté à 5mg/j à partir d'octobre 2008 ; en dehors de la simvastatine les autres traitements ne seront pas modifiés pendant le suivi.

➤ Apparition du diabète

Les glycémies et le poids ont augmenté progressivement jusqu'à constituer un DT2 en juin 2009, soit environ 1 an après l'IDM et l'introduction de son traitement cardio-vasculaire. L'hémoglobine glyquée est dosée à partir de février 2010, aucun ADO n'a été débuté.

➤ Evolution

Il faut noter que le patient a présenté des myalgies dès octobre 2008, au moment de l'intensification de la simvastatine de 20 à 40 mg.

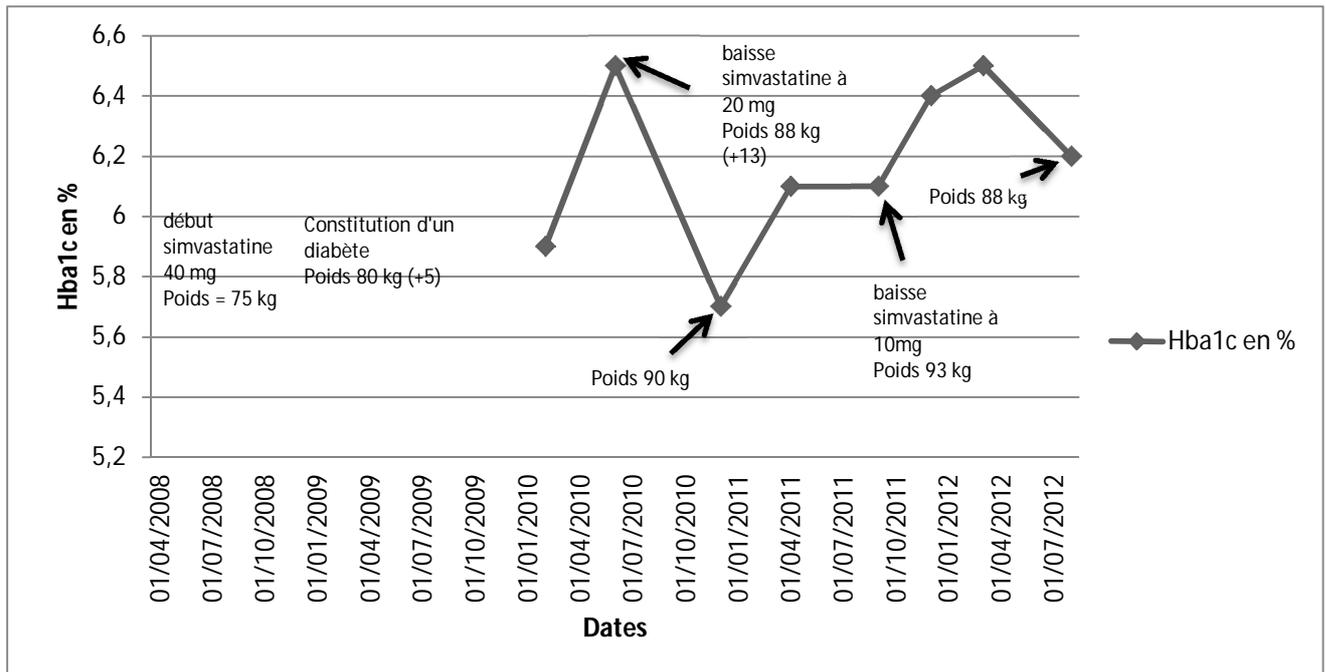
Le patient a pris également deux traitements pouvant influencer sur le métabolisme du glucose, le métoprolol potentiellement diabétogène, et le périndopril plutôt neutre ou protecteur (voir 4.2).

Devant ces myalgies, associées à une augmentation du taux de créatine phosphokinase (CPK), la simvastatine est diminuée une première fois à 20 mg/j en juin 2010. Le poids était alors à 88 kg et l'Hba1C à 6.5%. Les myalgies ont diminué sans disparaître, tandis que la prise de poids s'est poursuivie jusqu'à atteindre 93 kg en septembre 2011, alors que le patient déclarait surveiller son régime.

L'Hba1c est tombée à 5.7% en octobre 2010, 4 mois après la baisse de la simvastatine, puis à 6.10% en septembre 2011 malgré une prise de poids de 5 kg dans le même intervalle, ce qui correspond à une évolution atypique pour un DT2.

A partir de septembre 2011, la simvastatine est réduite à 10 mg/j devant la persistance des myalgies et une nouvelle augmentation des CPK. Nous n'avons pas observé de diminution de l'Hba1c comparable à la première diminution posologique. Bien que les myalgies aient persisté à un degré inférieur, le poids avait baissé jusqu'à 88 kg au moment de la déclaration en août 2012, tandis que l'Hba1c était à 6.2% à ce moment. L'amaigrissement n'a pu être expliqué par le patient, celui-ci n'ayant pas modifié son régime alimentaire.

Figure 1 - Evolution de l'Hba1c de Mr A. dans le temps



3.1.3. Le cas de Mr B. : atorvastatine en prévention secondaire (octobre 2012)

➤ Contexte

Mr B. a 68 ans au moment de la déclaration.

Il a comme antécédent un tabagisme sévère à l'âge de 55 ans, une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BCPO) post-tabagique, et une scoliose.

Il a présenté un angor d'effort en août 2011. A ce moment il pesait 76 kg, avait une glycémie à jeun à 1.41 g/l et une Hba1c à 5.9%. Il a passé une épreuve d'effort le 28 novembre 2011 positive cliniquement et électriquement. Une coronarographie est réalisée le 12 décembre 2011, aboutissant à une angioplastie et à la pose d'un stent. Il avait une pratique sportive régulière avant l'apparition de son angor.

➤ Traitement

A partir de l'épreuve d'effort en novembre 2011, son traitement était : atorvastatine 40 mg/j, bisoprolol 5 mg/j, aspirine 75 mg/j et clopidogrel 75 mg/j.

➤ **Apparition du diabète**

Mr B. a déjà déclaré un DT2, découvert juste avant l'introduction de l'atorvastatine (glycémie à 1.41 g/L en septembre 2011 puis 1.35 g/L 15 jours après), mais son Hba1c était à 5.9%.

L'Hba1c n'est pas dosée jusqu'en mai 2012. Nous avons seulement la glycémie à jeun datant du 4 janvier 2012, soit environ 45 jours après le début de son traitement, et surtout environ 25 jours après sa coronarographie. Elle était normale à 0.85 g/L. Cela pourrait s'expliquer par la reprise d'une bonne activité physique suite à la disparition de son angor, qui le limitait fortement. Cette amélioration de la glycémie à jeun est intervenue alors que deux traitements potentiellement diabétogènes ont été introduits : l'atorvastatine et le bisoprolol.

➤ **Evolution**

Dès la fin janvier 2012, le patient s'est plaint d'une dyspnée au moindre effort associée à des douleurs diffuses, en particulier thoraciques. Cette situation a entraîné une nouvelle épreuve d'effort, puis un bilan aux urgences, tous deux normaux.

Devant la persistance des symptômes, le patient a été pris en charge par un pneumologue en mars 2012, avec épreuves fonctionnelles respiratoires, scanner thoracique et une Tomographie par Émission de Positrons (TEP-scan). Ce bilan a mis en évidence une atélectasie lobaire supérieure droite sur broncho-emphysème diffus, sans fixation au TEP-scan. Le patient est placé sous une association de corticoïdes inhalés et de bêta2-mimétiques de longue durée d'action. Cette thérapeutique n'a entraîné aucune amélioration symptomatique. L'exploration pneumologique est alors complétée par un angio-scanner, ne retrouvant aucun argument pour une embolie pulmonaire.

Le patient est alors réorienté vers son cardiologue qui a réalisé une échocardiographie trans-thoracique qui s'est révélée normale. Il a proposé de remplacer le bisoprolol par un antagoniste calcique sélectif neutre sur le plan respiratoire (et glycémique), le diltiazem à 300 mg/j, le reste du traitement est inchangé. Nous étions le 4 mai 2012.

Excédé devant la persistance des douleurs et de la dyspnée, le patient a arrêté de lui-même tout son traitement le 16 mai 2012. La dyspnée et les douleurs ont disparu le lendemain, il a pu reprendre son activité physique habituelle, notamment la natation.

Le 19 mai 2012, il a décidé de reprendre son traitement, et en particulier l'atorvastatine 40 mg. Les douleurs diffuses et la dyspnée sont réapparues progressivement et ont été de

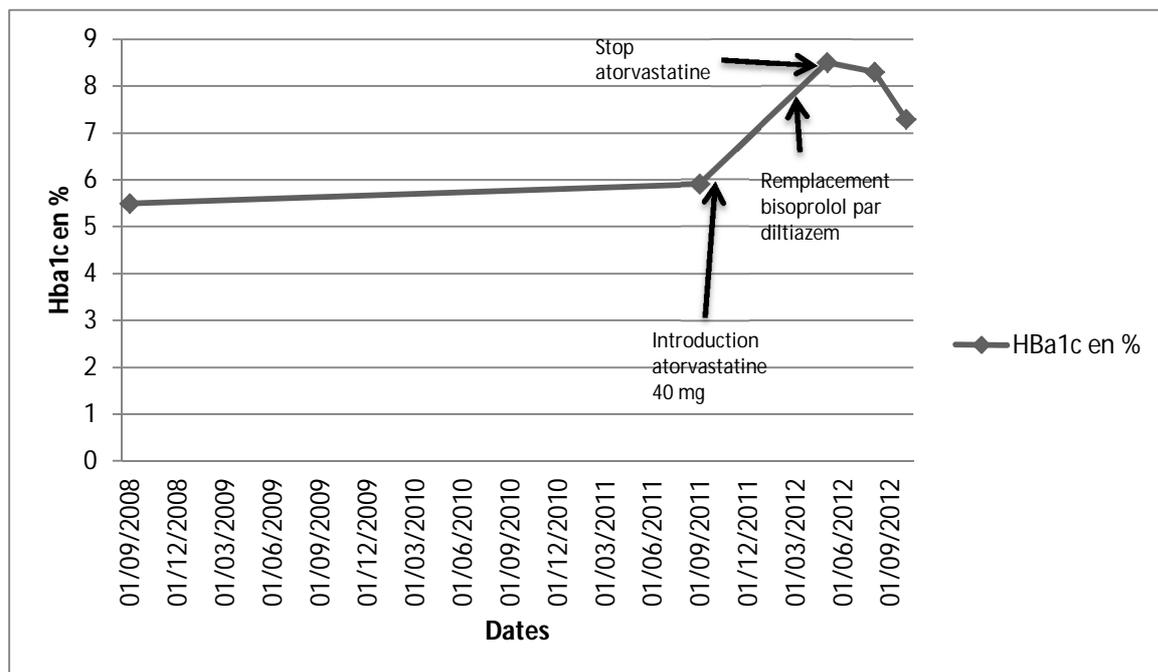
nouveau maximales trois jours après. Suspectant l'atorvastatine d'être responsable de ses symptômes, il a stoppé définitivement ce traitement le 27 mai 2012. Le reste du traitement comportait à ce moment : aspirine 75 mg/j, clopidogrel 75 mg/j diltiazem 300 mg/j, et l'association corticoïdes inhalés/béta2-mimétiques.

Le 30 mai, soit trois jours après l'arrêt définitif de la statine, le dosage de l'Hba1c est repris. Elle était à 8.5%, la glycémie à jeun à 1.98 g/L. Le poids non disponible à cette date, était à 77 kg un mois et demi avant, soit seulement 1 kg supplémentaire depuis l'introduction de la statine. Aucun ADO n'est instauré.

Le 15 juin, la glycémie à jeun était à 1.67 g/L, le poids était stable à 77 kg, il ne ressentait plus aucun symptôme et pouvait faire de la natation régulièrement.

Lors de la déclaration en octobre 2012, soit 5 mois plus tard, la glycémie à jeun a baissé à 1.56 g/L et l'Hba1c à 7.3%, le poids restant à 77 kg.

Figure 2 - Evolution de l'Hba1c de Mr B. dans le temps



3.1.4. Le cas de Mr C. : pravastatine en prévention primaire (octobre 2013)

➤ Contexte

Mr C. a 80 ans au moment de la déclaration.

Il a comme antécédent une HTA depuis février 2003.

➤ Traitement

Il a pris du telmisartan 80 mg/j depuis 2003.

En octobre 2004, la pravastatine à 10 mg/j a été introduite devant une dyslipidémie, à l'âge de 71 ans. Son poids était de 80 kg ; nous n'avions pas de glycémie à jeun juste avant le début du traitement, mais un an avant (en novembre 2003) elle était à 0.97 g/L. En revanche, deux mois après le début de la statine, la glycémie à jeun était à 1.24 g/L, et l'Hba1c à 6.4%.

A partir de février 2006, il a pris de l'aspirine 75 mg/j et du sotalol 80 mg/j pour une arythmie par fibrillation auriculaire (AC/FA) paroxystique, et le telmisartan était diminué à 40 mg/j devant une hypotension orthostatique. L'effet diabétogène du sotalol s'est ajouté à celui de la pravastatine.

➤ Apparition du diabète

Un mois plus tard, en mars 2006 (soit 17 mois après l'introduction de la pravastatine), il déclarait un DT2. Un traitement par metformine 500 mg deux fois par jour a été introduit à partir de mai 2006, et poursuivi jusqu'à la déclaration. A ce moment la glycémie à jeun était à 1.31 g/L, l'Hba1c à 6.6% et le poids stable à 80 kg.

➤ Evolution

En novembre 2007, la pravastatine est augmentée à 20 mg/j devant un LDL-c > 1.34 g/L. A cette date son équilibre glycémique était stable : glycémie à jeun 1.34 g/L, Hba1c 6.5%, poids 83 kg. Il a vu son cardiologue régulièrement, il est jugé parfaitement stable sur le plan cardio-vasculaire.

En avril 2009, son cardiologue a retrouvé un bigéminisme très fréquent lors d'un enregistrement holter ECG, motivant le remplacement du sotalol par de la flécaïnide 200 mg/j. A ce moment, il était noté dans le dossier que le patient souffrait de myalgies, ce qui a poussé le cardiologue à stopper la pravastatine et à la remplacer par de l'ézitimibe 10 mg/j. Ces deux nouveaux médicaments n'ont pas de lien connu dans la littérature avec un effet diabétogène.

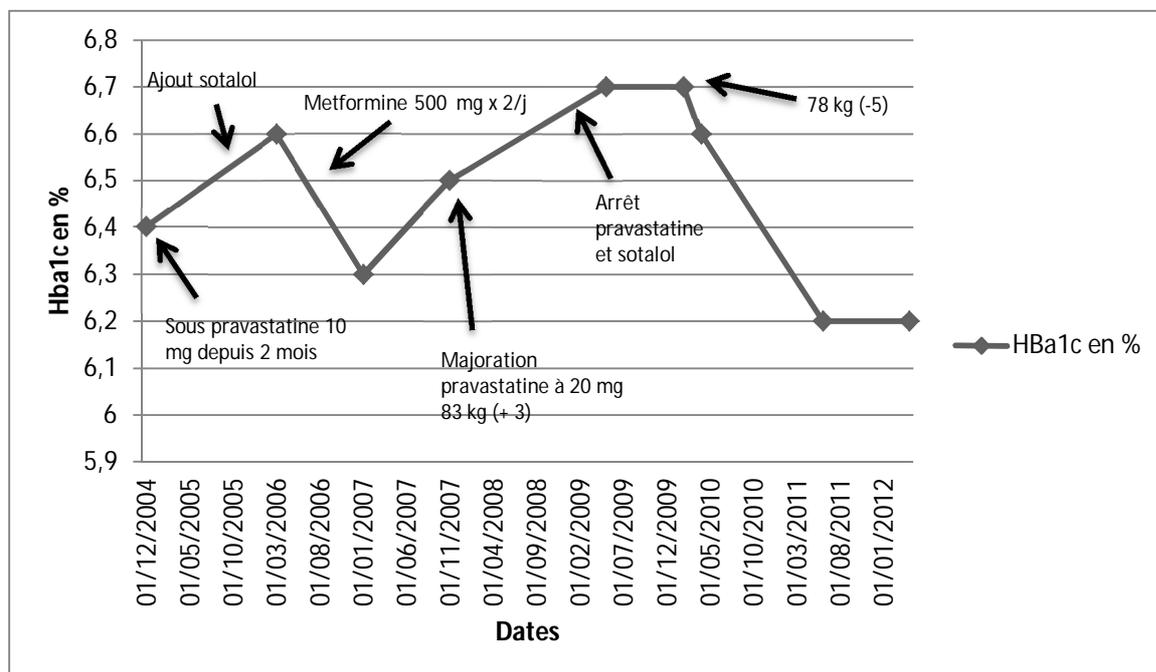
En février 2010, soit huit mois plus tard, le patient a revu son cardiologue pour un nouvel épisode d'AC/FA paroxystique mal toléré. La flécaïnide était stoppée, remplacée par de la digoxine 0.250 mg/j, qui n'a pas d'effet diabétogène connu. A ce moment l'Hba1c est à 6.7%, et le poids à 78 kg. Le patient a perdu 5 kg depuis l'arrêt de la pravastatine. Cependant, malgré cet amaigrissement et l'arrêt de deux traitements diabétogènes, l'équilibre glycémique semble comparable à celui de l'année précédente.

En décembre 2010, l'ézitimibe a été définitivement arrêté. En juin 2011, l'Hba1c était descendue à 6.2%.

En septembre 2011, un pacemaker a été posé suite à la découverte d'un bloc bi-fasciculaire symptomatique. La digoxine était définitivement arrêtée à cette date. Nous n'avions pas de poids disponible depuis 2010, ce qui ne permet pas d'analyser ce paramètre pendant cette période.

La dernière Hba1c était à 6.2% en avril 2012.

Figure 3 - Evolution de l'Hba1c de Mr C. dans le temps



3.1.5. Le cas de Mr D. : atorvastatine en prévention secondaire (octobre 2013)

➤ Contexte

Mr D. a 73 ans au moment de la déclaration.

Il n'a pas d'antécédent particulier.

Il fait de la course à pied et du vélo régulièrement.

En décembre 2011, Mr D. a été victime d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique. Il avait alors 71 ans.

➤ Traitement

En sortant de son hospitalisation, il était sous atorvastatine 80 mg/j associée à de l'aspirine 160 mg/j. Il pesait 71 kg, avait une glycémie à jeun à 0.94 g/L.

➤ **Apparition du diabète**

En septembre 2012, l'équilibre glycémique du patient était correct avec une glycémie à jeun à 1.06 g/L et une Hba1c à 5.9% ; le poids était à 72 kg. Les Hba1c ont été systématiquement dosées à partir de cette date, suite à l'alerte de la FDA.

En avril 2013, l'Hba1c était stable à 6.2%, le poids était à 72 kg. L'aspirine était diminuée à 75 mg/j, le reste du traitement était inchangé.

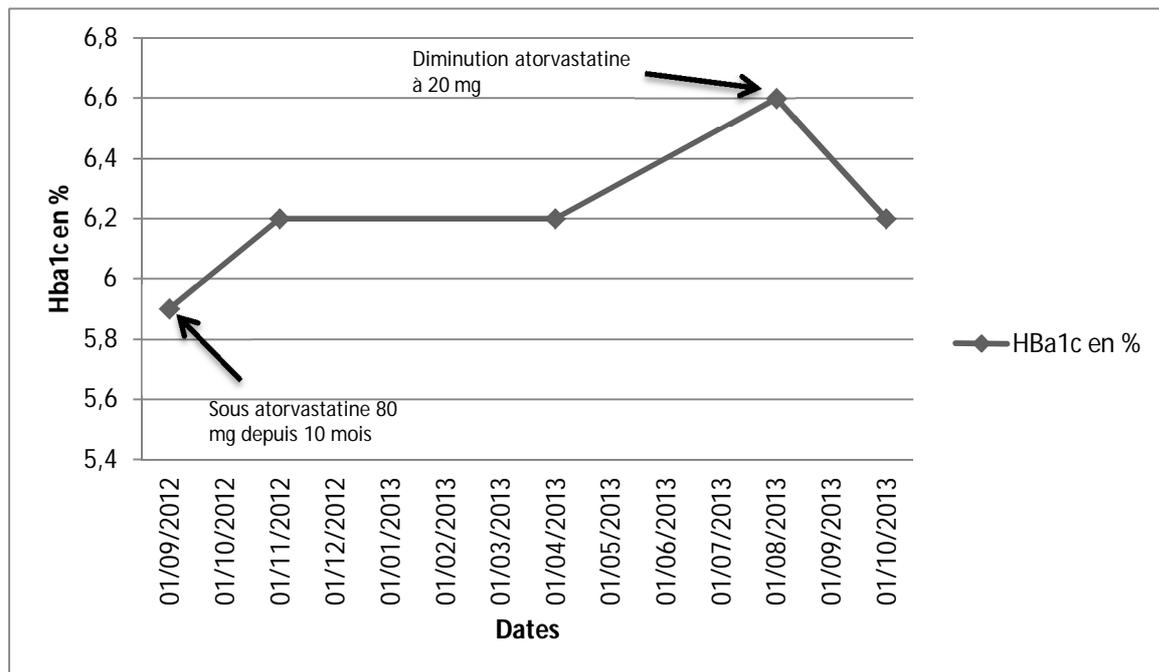
Début août 2013, soit après 20 mois d'atorvastatine, l'Hba1c a augmenté à 6.6%, le poids demeurant stable à 73 kg. Aucun traitement ADO n'a été débuté, mais l'atorvastatine a été réduite à 20 mg/j.

➤ **Evolution**

Le patient n'a pas témoigné d'une modification de son régime alimentaire, ni de son activité physique, tous deux constants selon lui. Il ne s'est pas plaint de myalgies, qui auraient pu limiter son activité physique.

Fin octobre 2013, soit trois mois après la diminution de l'atorvastatine, l'Hba1c est descendue à 6.2%, le poids était inchangé à 73 kg.

Figure 4 - Evolution de l'Hba1c de Mr D. dans le temps

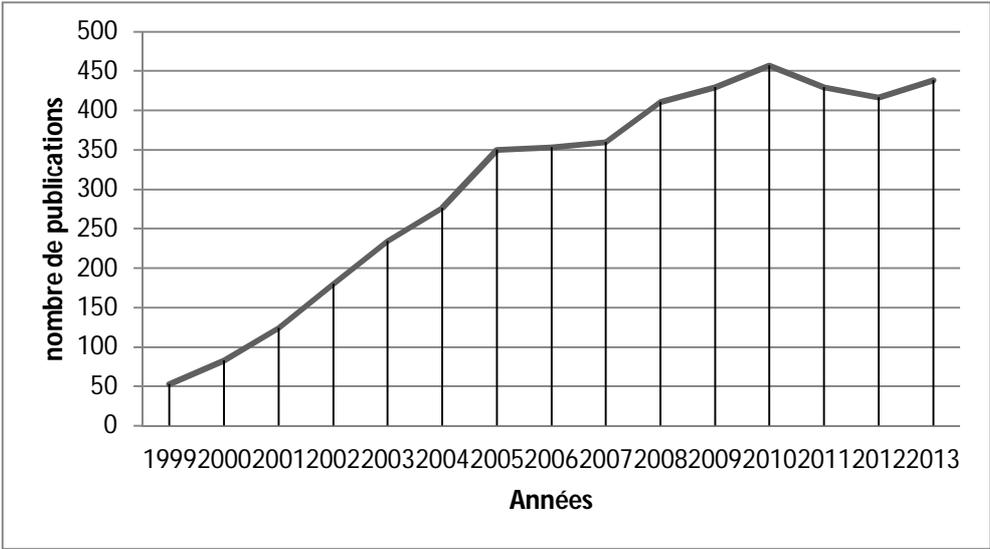


3.2. Revue de la littérature

3.2.1. Présentation

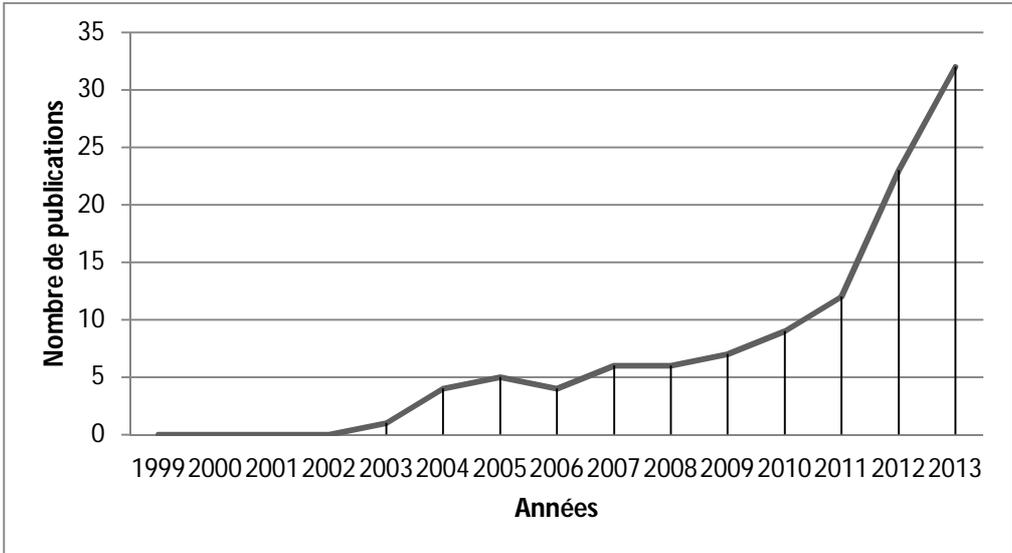
L'analyse a coïncidé avec la déclaration des cas et permettait de l'étayer scientifiquement. L'actualité de ces questions s'illustre avec le nombre d'entrées dans PubMed. Avec les mots-clés *statins+diabetes*, le moteur de recherche renvoie 4 355 résultats du 1^{er} janvier 1999 au 1^{er} avril 2014. Le nombre des publications est passé de moins de 100 publications par an en 2000, à plus de 400 en 2013.

Figure 5 - Nombre de publications dans PubMed pour statins+diabetes de 1999 à 2013



Pour avoir une meilleure idée de l’actualité de l’effet diabétogène des statines, la recherche avec les mots-clés *statins+new-onset+diabetes* apporte une information similaire, sur la même période considérée dans PubMed. Le nombre des publications est passé de 0 en 1999 à 32 en 2013, avec un triplement du nombre de publications de 2010 à 2013.

Figure 6 - Nombre de publications dans PubMed pour statins+new-onset+diabetes de 1999 à 2013



La figure 6, ci-dessus, permet de constater qu'à l'alerte EMA/FDA correspond une inflation des publications.

A partir de notre recherche nous avons analysé 106 résumés, et sélectionné les méta-analyses, les revues systématiques, les études-épidémiologiques, et les analyses post-hoc, soit 42 articles.

Lorsque nous avons eu besoin de précisions à propos des publications, nous avons contacté directement les auteurs. Les lettres sont disponibles en annexes 8.

Le premier chapitre évoque les premières publications qui ont relié les statines à un éventuel effet sur le métabolisme glucidique. Certaines sont d'un faible niveau de preuve scientifique, comme les analyses post-hoc. Nous avons choisi de les mentionner car avant la publication des résultats de JUPITER en 2008, les publications sur ce sujet sont très peu nombreuses, et nous voulions tenter de retracer l'évolution des connaissances scientifiques telle que nous avons pu la constater dans la littérature. L'analyse post-hoc de Freeman et al. [22] notamment, bien que d'un niveau de preuve faible, est encore aujourd'hui régulièrement citée dans les publications internationales sur le sujet. Nous avons également recherché les mentions de cet effet indésirable dans les ouvrages traitant des statines et du cholestérol (uniquement en français). Nous ne les avons mentionnés qu'à partir du moment où des sources vérifiables étaient citées, bien qu'ils ne fassent pas partie de la littérature scientifique internationale.

Le deuxième chapitre est consacré aux méta-analyses, en particulier des Essais Contrôlés Randomisés (ECR), qui présentent le niveau de preuve le plus élevé, et qui entraîneront les alertes de l'EMA et de la FDA. Elles sont présentées par ordre chronologique. Deux tableaux récapitulatifs des résultats des ECR, utilisés pour les méta-analyses les plus importantes, sont présentés en 3.2.3.1.4. Nous pouvons signaler deux points importants d'emblée : dans les ECR étudiés les femmes sont sous-représentées, 28.5% en moyenne, ainsi que les personnes de plus de 70 ans, âge moyen 63.6 ans (voir ligne 17 du tableau 1).

Le troisième chapitre concerne les études de pharmaco-épidémiologie. D'un niveau de preuve inférieur aux ECR et aux méta-analyses, elles permettent d'étudier l'impact des statines sur les NOD en population générale. Dans leur immense majorité elles ont été réalisées après que l'effet diabétogène a été mis en évidence par les méta-analyses, elles sont présentées par ordre chronologique.

Un encadré synthétique est présenté pour les publications qui nous paraissaient les plus importantes, précisant l'évolution des données ou des questionnements scientifiques.

Le quatrième chapitre concerne les analyses post-hoc publiées après l'alerte de la FDA et de l'EMA. Du fait de leur faible niveau de preuve scientifique, inférieur aux études de pharmaco-épidémiologie, nous ne sommes pas rentrés dans les détails de ces publications.

Le cinquième chapitre présente un tableau synthétique contenant les résultats les plus importants statistiquement. Ils concernent les ECR, les méta-analyses et les études de pharmaco-épidémiologie.

Enfin le sixième chapitre concerne les premières hypothèses physiopathologiques. Les premières synthèses sur le sujet verront le jour après la publication de la méta-analyse principale de Sattar et al. en 2010 [3]. Un schéma récapitulatif est proposé par la figure 8 en 3.2.7.3.

3.2.2. Les premiers indices et les essais cliniques randomisés

3.2.2.1. Yada et al. 1999 [23]

Ces auteurs avaient noté un impact des statines sur le métabolisme glucidique. Les chercheurs avaient comparé l'effet de deux statines, la simvastatine et la pravastatine, sur des cellules β des îlots de Langerhans de rats [23]. La simvastatine est lipophile tandis que la pravastatine est hydrophile, nous reviendrons sur ces deux propriétés suspectées d'avoir un rôle dans l'effet diabétogène (en 2.2.5.1.2). Il faut noter que les statines sont sur le marché français depuis 1988 (simvastatine), et sur le marché américain depuis 1987 (lovastatine). La prescription de statines est devenue massive dans le milieu des années 90 [24], suite aux résultats de l'étude suédoise 4S [25]. Yada et al. montrent que la simvastatine inhibe la sécrétion d'insuline des cellules β des rats. Ce qui n'est pas le cas de la pravastatine. Ils concluent leur article en recommandant la prudence dans la prescription de statines, surtout chez les diabétiques de type 2 (DT2) [23].

3.2.2.2. Analyse post-hoc de WOSCOPS en 2001 [22]

Freeman et al. publiaient dans *Circulation* une étude post-hoc de WOSCOPS (essai clinique dont les résultats initiaux étaient parus en 1995 [26]). Il s'agissait d'un ECR, en double aveugle pravastatine 40mg contre placebo. Il incluait 6 595 hommes, suivis pendant 4.9 ans, principalement en prévention primaire, âgés de 55 ans en moyenne. 5 974 patients n'avaient pas de diabète au début de l'essai, et 139 d'entre eux ont développé un DT2 à la fin du suivi. D'après Freeman et al. la pravastatine diminuerait le risque de NOD de 30%, à la limite de la significativité : Hazard Ratio (HR) 0.70 (95% CI 0.50-0.99, p=0.036) [22]. C'est le premier article qui a étudié le lien potentiel entre statine et diabète, mais son niveau de preuve est faible.

Le critère utilisé pour diagnostiquer les NOD pose question. En effet, les auteurs ont postulé comme critère diagnostic deux glycémies à jeun ≥ 7.0 mmol/L, et au moins l'une de ces glycémies à jeun devait dépasser de 2.0 mmol/L la glycémie à jeun mesurée lors de l'inclusion. Ce critère non standard, bien que très rigoureux, diminuait mécaniquement le nombre de diabètes diagnostiqués, tout en accentuant la spécificité. Ce qu'admettaient les auteurs [22].

Cet article est important dans l'histoire de l'effet diabétogène des statines pour deux raisons. Premièrement, il a permis de focaliser l'attention du milieu scientifique sur l'action des statines concernant le métabolisme glucidique, mais en l'orientant vers un rôle protecteur vis-à-vis du diabète, retardant ainsi peut-être la prise en compte de cet effet indésirable.

Deuxièmement, comme nous le verrons, le critère non standard choisi pour le diagnostic de diabète rendra les méta-analyses futures plus difficiles. Dans leur importante méta-analyse de 2010, Sattar et al. finiront par utiliser le critère standard (deux glycémies à jeun ≥ 7.0 mmol/L uniquement), et trouveront cette fois un Odds Ratio (OR) non significatif de 0.79 (CI 95% 0.58-1.10) [3].

Toujours est-il qu'en 2001, Freeman et al. concluaient leur article en expliquant les limites de leur découverte, puisque l'essai WOSCOPS n'était pas calibré pour évaluer l'effet protecteur de la pravastatine vis-à-vis du diabète. Ils proposent de confirmer ce résultat dans les prochains essais, si possible de manière prospective. Ils proposaient notamment de vérifier leur hypothèse avec les résultats à venir de PROSPER [27], essai en cours au moment de l'analyse [22]. Plusieurs des auteurs de cette analyse post-hoc de WOSCOPS font d'ailleurs partie du comité scientifique de PROSPER et de WOSCOPS.

3.2.2.3. PROSPER 2002 [27]

Cet ECR comparait en double aveugle la pravastatine 40 mg contre placebo, comme WOSCOPS, mais chez une population plus âgée. Il s'agissait de 5 804 patients en prévention primaire et secondaire, dont 51.6% de femmes, âgés de 76 ans en moyenne et suivis pendant 3.2 ans. Les résultats ont été publiés en novembre 2002, mais il n'était pas fait mention dans la publication originale des nouveaux diabètes [27]. En 2010 Sattar et al. utiliseront dans leur méta-analyse les résultats de sept essais non publiés, dont ceux de PROSPER. Le risque de NOD est augmenté significativement dans le groupe pravastatine de 32% : OR 1.32 (CI 95% 1.03-1.69) [3].

3.2.2.4. ASCOT-LLA avril 2003 [28]

En avril 2003 les résultats de l'essai ASCOT-LLA ont été publiés [28]. Il s'agissait d'un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, évaluant l'atorvastatine 10 mg contre placebo. L'étude des NOD est possible chez 7 773 patients principalement en prévention primaire, dont 18.8% de femmes, suivis pendant 3.3 ans. Les auteurs ont relevé un risque augmenté de NOD non significatif dans le groupe atorvastatine: HR : 1.15 (0.91-1.44) [28].

3.2.2.5. HPS juin 2003 [27]

En juin de la même année une nouvelle analyse des résultats de l'essai HPS était publiée [29]. Il s'agissait d'un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, comparant la simvastatine 40 mg à un placebo, principalement en prévention secondaire. L'étude des NOD était possible chez 14 573 patients sur 20 536 (les diabétiques ont été exclus), dont 22% de femmes, âgés en moyenne de 64.7 ans et suivis pendant 5.0 ans. Il y avait 335 NOD dans le groupe simvastatine contre 293 dans le groupe placebo. En 2010 Sattar et al. calculeront un OR à 1.15 non significatif (CI 95% 0.95-1.35) [3].

3.2.2.6. Analyse post-hoc de LIPID octobre 2003 [30]

En octobre 2003, une analyse post-hoc de LIPID était publiée [30]. Il s'agissait d'un ECR, testant la pravastatine 40 mg contre placebo en double aveugle. C'était un essai en prévention secondaire pour des patients de 62 ans en moyenne, dont 17% de femmes, suivis pendant 6.0 ans. Les résultats initiaux avaient été publiés en 1998 [31]. Pour cette analyse post-hoc, les patients ont été séparés en trois groupes : 6 997 qui avaient une glycémie à jeun normale à l'inclusion (< 6.0 mmol/L), 940 qui avaient une glycémie à jeun élevée à l'inclusion (comprise entre 6.1 et 6.9 mmol/L), et 1 077 diabétiques. Les NOD sont mentionnés pour le groupe pravastatine et le groupe placebo : 4.0% et 4.5% respectivement pour ceux qui avaient une glycémie à jeun normale, et 9.7% et 9.2% respectivement pour ceux qui avaient une glycémie à jeun élevée [30]. En 2009, Rajpathak et al. ont calculé le Risque Relatif (RR) sur tous les patients non diabétiques de l'étude, soit 7 937 patients : RR 0.95 (0.77-1.16) [32]. Sattar et al. ont calculé l'OR à partir du groupe avec la glycémie normale, soit 6 997 patients : 0.91 (CI 95% 0.71-1.71) [3]. Le risque de NOD est diminué dans les deux cas mais non significativement.

3.2.2.7. CORONA 2007 [33]

En 2007 était publiée l'essai CORONA [33]. Il s'agissait d'un ECR, en double aveugle, testant la rosuvastatine 10 mg contre placebo, en prévention secondaire. Les 5 011 patients inclus, dont 23.6% de femmes, avaient un âge moyen de 73 ans, et ont été suivis 2.7 ans. L'article mentionne le nombre de NOD chez les patients non diabétiques de l'étude, soit 3 534 patients : 100 dans le groupe rosuvastatine et 88 dans le groupe placebo. En 2010, Sattar et al. ont calculé le risque de NOD qui est augmenté non significativement : OR 1.14 (CI 95% 0.84-1.55) [3].

3.2.2.8. De Lorgeril en 2007 [34]

Toujours en 2007, le cardiologue français Michel De Lorgeril évoque un possible risque diabétogène des statines dans un livre sur le cholestérol [34]. Il s'appuyait notamment sur une étude japonaise parue en 2006, qui analysait les effets de l'atorvastatine sur les adipocytes, et concluait que cette statine pouvait dégrader le métabolisme glucidique [16].

3.2.2.9. JUPITER en 2008 [35]

En novembre 2008, paraissaient les résultats de l'essai JUPITER [35]. Il s'agissait d'un ECR, en double aveugle, testant la rosuvastatine 20 mg contre placebo. C'était un essai en prévention primaire, incluant 17 802 patients de 66 ans d'âge moyen, et 38.2% de femmes. L'essai a été arrêté prématurément au bout de seulement 1.9 an de suivi à la place des 5 ans prévus, devant une diminution statistiquement significative du premier évènement cardiovasculaire majeur de 44% dans le groupe rosuvastatine : HR 0.56 (95% CI 0.4-0.69). Cet arrêt prématuré a entraîné une vive controverse sur la validité des résultats observés [36] [37]. En effet, l'arrêt précoce d'un ECR pourrait provoquer une surestimation des bénéfices pour les traitements testés [38] [39]. De plus, De Lorgeril et al. recensent plusieurs entorses méthodologiques graves dans cet essai : la définition des critères d'arrêt prématuré n'était pas précisée correctement dans le protocole, les résultats diffèrent selon les publications sans explication, les résultats en termes de mortalité cardiovasculaire ne sont pas cohérents, enfin les conflits d'intérêts sont omniprésents [37].

Malgré toutes ces réserves le risque de NOD est augmenté significativement de 26% : OR 1.26 (95% CI 1.04-1.51) [3] [35].



2008 marque une véritable rupture, c'est à partir de la publication des résultats de JUPITER que l'effet diabétogène des statines va devenir un thème de recherche à part entière (voir Figure 6 en 3.2.1).

3.2.2.10. Analyse post-hoc de JUPITER en 2012 [40]

En août 2012, Ridker et al. ont publié une analyse post-hoc de JUPITER [40]. Notre première notification a été envoyée au CRPV 15 jours après cet article (voir annexe 2.1).

Les auteurs ont exclu 199 des 17 802 patients de l'étude, car ils avaient déjà un diabète au début de l'ECR ou parce qu'il manquait des données concernant le risque de diabète. Les 17 603 patients restant ont été séparés en deux groupes. Le plus important, composés de 11 508 patients, incluait les patients qui possédaient au moins un risque majeur de développer un DT2. Le second, composés de 6 095 patients, incluait les patients qui n'en possédaient aucun. Les risques majeurs de développer un DT2 utilisés sont : glycémie à

jeun comprise entre 1.00 et 1.26 g/L, IMC \geq 30 kg/m², Hba1c > 6% au début de l'étude, et le syndrome métabolique tel que défini par l'American Heart Association [40]. Pour les patients qui ne présentaient aucun des risques majeurs de DT2, le risque de NOD est non significatif : HR 0.99 (95% CI 0.45-2.21). Pour le groupe avec au moins un facteur de risque, le risque de NOD est augmenté significativement de 28% : HR 1.28 (95% CI 1.07-1.54) [40]. En revanche, dans une autre publication portant sur JUPITER, les auteurs avaient noté une augmentation significative du risque de NOD pour les patients dont l'âge était compris entre 50 et 69 ans, HR 1.26 (95% CI 1.02-1.56), et non significative pour les plus de 70 ans, HR 1.25 (95% CI 0.90-1.74) [41].

3.2.3. Les méta-analyses

3.2.3.1. Coleman et al. en 2008 [42]

Juste avant la publication des résultats de JUPITER, la méta-analyse de Coleman et al. est publiée [42]. L'effet diabétogène des statines est analysé à partir de cinq ECR mentionnés ci-dessus, pour lesquels les NOD avaient été publiés : WOSCOPS, ASCOTT-LLA, HPS, LIPID, et CORONA.

Les auteurs concluent à une absence d'effet diabétogène des statines en tant que classe, risque relatif (RR) 1.03 (95% CI 0.89-1.19) avec une hétérogénéité significative [42]. Cependant, en retirant les résultats de Freeman et al. issus de l'analyse post-hoc de WOSCOPS [22], les auteurs ont trouvé un risque de NOD augmenté significatif de 14% pour les patients traités par statines : RR 1.14 (95% CI 1.02-1.28), et l'hétérogénéité entre les essais disparaît également. Cela confirme le problème que pose la publication de Freeman et al., notamment à cause du critère non standard utilisé pour le diagnostic de diabète. C'est la première méta-analyse évoquant un possible effet diabétogène des statines.

3.2.3.2. Rajpathak et al. en 2009 [32]

Quelques mois plus tard, en 2009, Rajpathak et al. publient une méta-analyse évaluant le risque de NOD incluant 57 593 patients [32]. Cette méta-analyse reprend les mêmes ECR que la méta-analyse de Coleman et al. parue 1 an plus tôt : WOSCOPS, ASCOTT-LLA, HSP, LIPID, CORONA, en y ajoutant JUPITER. Lorsque WOSCOPS n'est pas incorporé à l'analyse, le risque de NOD en tant que classe est statistiquement

significatif, il est de 13% : RR 1.13 (95% CI 1.03-1.24), sans hétérogénéité significative entre les ECR. En y incorporant WOSCOPS, le sur-risque de NOD en tant que classe devient non significatif : RR 1.06 (95% CI 0.93-1.23), avec une hétérogénéité significative [32]. Cet article confirme une fois de plus le caractère problématique de l'analyse post-hoc de Freeman et al.



Cette méta-analyse est importante, elle est solide et inclut tous les résultats publiés disponibles.

Sans WOSCOPS, elle retrouve un risque de NOD augmenté significativement de 13% pour les patients sous statines.

3.2.3.3. Baker et al. en janvier 2010 [43]

Baker et al. ont publié en 2010 une méta-analyse de 16 études regroupant 1 146 patients non diabétiques afin d'en étudier les modifications d'insulino-sensibilité en fonction de la statine utilisée [43]. Trois essais comprenant 164 patients concernaient la pravastatine, cinq essais incluant 315 patients concernaient l'atorvastatine, cinq essais incluant 419 patients concernaient la rosuvastatine, et cinq essais incluant 369 patients concernaient la simvastatine. Les auteurs ne constatent pas d'effet des statines en tant que classe sur l'insulino-sensibilité par rapport au placebo/control, Standardized Mean Difference (SMD) : -0.084 (95% CI -0.210 to -0.042). Cependant, la pravastatine améliore significativement l'insulino-sensibilité, SMD : 0.342 (95% CI 0.032-0.621), tandis que la simvastatine la diminue significativement, SMD : -0.321 (95% CI -0.526 to -0.117). L'atorvastatine et la rosuvastatine la diminuent également mais non significativement [43].

3.2.3.4. Sattar et al. en février 2010 [3]

En février 2010 parait dans le *Lancet* la méta-analyse de Sattar et al. déjà évoquée à de nombreuses reprises [3]. Nous allons détailler cette publication, car elle a joué un rôle clé dans la découverte d'un potentiel effet diabétogène des statines, notamment du fait de sa grande puissance statistique. Celle-ci a été possible parce que les auteurs ont pu avoir accès aux données de sept ECR, qui n'avaient jamais été publiées. En 2014, c'est encore l'analyse statistique la plus solide, faisant toujours référence.

Les auteurs ont inclus 13 ECR, avec 91 140 patients non transplantés, ou non hémodialysés. Les essais, publiés entre 1994 et 2009, devaient comparer une statine contre placebo ou le traitement standard, et pas plusieurs statines entre elles. Ils devaient inclure au moins 1 000 patients suivis pendant un minimum de 1 an, dont le suivi devait être identique dans les deux groupes. L'exclusion des ECR dont les effectifs étaient inférieurs à 1 000 patient est l'une des faiblesses de cette méta-analyse.

Les auteurs ont pu inclure les six ECR pour lesquels les NOD avaient déjà été publiés, et inclus dans la méta-analyse de Rajpathak et al.

Sattar et al. ont également calculé les OR pour chacun de ces ECR. Par rapport à la méta-analyse de Rajpathak et al., il y a deux différences.

L'une, mineure concerne LIPID, pour lequel Sattar et al. ont inclus 940 patients de moins (ceux qui avaient une glycémie à jeun comprise entre 6.1 et 6.9 mmol/L, voir 3.2.2.6) que Rajpathak et al., aboutissant à un risque légèrement inférieur. La seconde est plus importante, elle concerne WOSCOPS et l'abandon du critère non standard pour le diagnostic de diabète qui posait problème depuis 9 ans. En utilisant le critère standard, à savoir deux glycémies à jeun ≥ 7.0 mmol/L, les résultats n'étaient plus significatifs, contrairement à Freeman et al. en 2001 : OR 0.79 (95% CI 0.58-1.10).

La grande nouveauté consiste en ce que Sattar et al. ont pu obtenir les données de sept ECR qui n'avaient jamais été publiés. Il s'agit, par ordre chronologique, de 4S [25], AFCAPS/TEXCAPS [44], GISSI-PREVENZIONE [45], PROSPER [27], ALLHAT-LLT [46], MEGA [47], et GISSI-HF [48]. Les auteurs ont identifié trois ECR possédant les critères d'inclusion, mais pour lesquels les données n'étaient pas exploitables, il s'agit par ordre chronologique de CARE [49], LIPS [50] et SPARCL [51].

Pour comptabiliser les nouveaux diabètes, Sattar et al. ont utilisé le critère suivant : deux glycémies à jeun ≥ 7.0 mmol/L lorsque les glycémies à jeun étaient mesurées tous les 6 mois, ou une seule glycémie à jeun ≥ 7.0 mmol/L lorsque les mesures étaient moins fréquentes. Il s'agit ici d'une autre faiblesse de la méta-analyse : le critère utilisé pour le diagnostic de diabète varie d'un essai à un autre. L'ensemble des caractéristiques et des résultats pour chacun des 13 essais utilisés par Sattar et al. est synthétisé dans le tableau 1 en 3.2.3.1.4.

Le résultat pour les statines en tant que classe est une augmentation des NOD de 9%, OR 1.09 (95% CI 1.02-1.17) avec une hétérogénéité de 11.2% considérée comme faible par les auteurs [3], et non significative par Sampson et al [52].

Sattar et al. constatent également qu'en utilisant le critère non standard qu'avaient utilisé Freeman et al. en 2001 pour WOSCOPS, cela ne change pas la significativité du résultat final de leur méta-analyse, du fait d'une plus grande puissance statistique. De plus, les auteurs ont cherché à savoir si une différence existait entre les statines hydrophiles (pravastatine et rosuvastatine) et les statines lipophiles (simvastatine, atorvastatine, lovastatine). Les résultats pour les deux types sont similaires, respectivement OR 1.08 (95% CI 0.98-1.20) sans hétérogénéité et OR 1.10 (95% CI 0.99-1.22) avec une hétérogénéité significative de 34.2%.

Les auteurs concluent donc à un effet-classe, légèrement inférieur au risque calculé par Coleman et al. [42] puis Rajpathak et al. [32].

Le risque de NOD est augmenté non significativement pour la pravastatine, la simvastatine et l'atorvastatine, respectivement OR 1.03 (95% CI 0.90-1.19) avec une hétérogénéité de 47.5%, 1.11 (95% CI 0.97-1.26) sans hétérogénéité, et 1.14 (95% CI 0.89-1.46). Il est augmenté significativement pour la rosuvastatine, OR 1.18 (95% CI 1.04-1.33) sans hétérogénéité, et diminué non significativement pour la lovastatine, OR 0.98 (95% CI 0.70-1.38). Cependant, seulement un ECR est disponible pour l'atorvastatine et la lovastatine, respectivement ASCOTT-LLA et AFCAPS/TEXCAPS. Six ECR sont disponibles pour la pravastatine (WOSCOPS, LIPID, PROSPER, MEGA, ALLHAT-LLT, et GISSI-PREVENZIONE), trois pour la rosuvastatine (JUPITER, CORONA et GISSI-HF), et deux pour la simvastatine (4S et HPS).

Nous pouvons constater dans le tableau 1 que seulement deux ECR ont un risque significatif : PROSPER, OR 1.32 (95% CI 1.03-1.69), et JUPITER, OR 1.26 (95% CI 1.04-1.51). PROSPER est l'ECR qui a inclus les patients les plus âgés (76 ans en moyenne), tandis que JUPITER a testé la rosuvastatine, à sa dose maximale 20 mg/j. De plus, les auteurs ne constatent pas de lien entre l'intensité de la baisse du LDL-c et l'incidence des nouveaux diabètes [3].

Pour tempérer ce risque les auteurs ont calculé que les statines, en tant que classe, provoquaient l'apparition d'un DT2 pour 255 patients traités pendant 4 ans, tandis qu'elles prévenaient la survenue de 5.4 événements cardiovasculaires sur la même période [3].



Cette méta-analyse est la plus solide, parce qu'elle inclut des résultats qui n'avaient jamais été publiés, et qu'elle concerne 91 140 patients. En tant que classe, les statines augmentent le risque de NOD de 9%, OR 1.09 (95% CI 1.02-1.17). Seule la rosuvastatine possède un risque significatif. L'intensité de la baisse du LDL-c ne semble pas influencer le risque de NOD.

3.2.3.5. Mills et al. en octobre 2010 [1]

En octobre 2010, une méta-analyse incluant 76 ECR avec 170 255 patients est publiée par Mills et al. [1]. Elle concerne l'efficacité et la tolérance des statines. Pour le risque de NOD, les auteurs ont revu leur manuscrit puisque l'étude de Sattar et al. était publiée pendant la relecture de l'article. Les auteurs y ont ajouté les résultats des sept ECR qui n'avaient jamais été publiés avant la publication de Sattar et al. Ce qui amène le total des ECR à 16, dont trois qui n'avaient pas été inclus par Sattar et al. du fait d'un effectif < 1000 patients (REGRESS [53] et ATHEROMA [54]), ou d'un suivi < 1 an (PMSG [55]).

L'ensemble inclut 111 003 patients pour évaluer le risque de NOD, mais nous ne connaissons pas le détail de la construction de l'effectif. Ce chiffre n'a pu être retrouvé à partir des études originales. La méthode utilisée pour diagnostiquer les diabètes n'est pas précisée, en particulier nous ne savons pas si les résultats de WOSCOPS ont été utilisés tels que publiés en 2001 avec le critère non standard ou avec la correction apportée par Sattar et al. Le nombre de diabètes diagnostiqués est inférieur à celui trouvé par Sattar et al. malgré l'inclusion des mêmes essais et de trois essais supplémentaires. Les auteurs ont été contactés sur tous ces sujets, mais nous n'avons pas obtenu de réponse (voir annexe 8.1).

Toujours est-il que le risque de NOD est augmenté pour les statines en tant que classe, et similaire à celui de Sattar et al., OR 1.09 (95% CI 1.02-1.16) [1]. Mais contrairement à ces derniers, une hétérogénéité significative de 26% apparaît entre les essais, ce qui diminue la force de l'effet-classe constaté. Selon cette même méta-analyse, la mortalité toutes causes est diminuée significativement de 10%, RR 0.90 (95% CI 0.86-0.94) avec une hétérogénéité de 17%, et la mortalité cardiovasculaire est diminuée significativement de 20%, RR 0.80 (95% CI 0.74-0.87) avec une hétérogénéité de 27% [1].

3.2.3.6. Koh et al. en mars 2011 [18]

En mars 2011, la méta-analyse de Koh et al. identifie un gradient parmi les statines concernant leur potentiel diabétogène [18]. A partir d'un panel de 24 études expérimentales et essais cliniques, les auteurs concluent que la pravastatine serait la statine ayant le potentiel diabétogène le plus faible, et qu'elle pourrait même améliorer l'insulino-sensibilité, comme l'avaient suggéré Baker et al. [43], ainsi que les résultats de Freeman et al. [22]. Tandis que, là encore, la simvastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine augmenteraient l'insulino-résistance [18]. La même année, Thongtang et al. [56] montraient que des doses maximales d'atorvastatine et de rosuvastatine, respectivement 80 mg et 40 mg, administrées

à 252 patients, provoquaient une augmentation de l'insulinémie significative après seulement six semaines, témoignant d'une insulino-résistance.

3.2.3.7. Waters et al. en avril 2011 [5]

En avril 2011, Waters et al. publient un article afin de déterminer les facteurs prédictifs de diabète sous atorvastatine [5], à partir de 3 ECR :TNT [57], IDEAL [58], et SPARCL [51].

TNT comparait en double aveugle l'atorvastatine 10 mg à l'atorvastatine 80 mg, IDEAL la simvastatine 20 mg à l'atorvastatine 80 mg, et SPARCL l'atorvastatine 80 mg à un placebo. Les auteurs ont utilisé le même critère problématique non standard que Freeman et al. [22] pour le diagnostic de diabète. Il y a une augmentation du risque de NOD non significative dans les groupes atorvastatine 80 mg pour TNT et IDEAL, respectivement HR 1.10 (95% CI 0.94-1.29) et HR 1.19 (95% CI 0.99-1.44). En revanche, et malgré ce critère, pour SPARCL le risque est significatif dans le groupe atorvastatine: HR 1.34 (95% CI 1.05-1.71) [5].

A partir des trois ECR, les auteurs identifient quatre facteurs prédictifs de NOD. Ces facteurs de risques sont les mêmes que ceux de développer un DT2 « classique » [59] [60] [61] : glycémie à jeun > 5.6 mmol/L (1.00 g/L), les triglycérides sanguins à jeun > 1.7 mmol/L (1.50 g/L), un Index de Masse Corporelle (IMC) > 30kg/m², et un antécédent d'hypertension artérielle (aHTA) [5]. Nous discuterons de ces facteurs prédictifs pour l'analyse de nos notifications (voir en 4.2).

3.2.3.8. Preiss et al. en juin 2011 [6]

En juin 2011, une méta-analyse de Preiss et al. est publiée, dont l'objectif est de déterminer si un effet-dose existe pour les NOD, ce qui renforcerait l'imputabilité des statines [6]. Pour cela les auteurs vont utiliser cinq ECR (TNT [57], IDEAL [58], A to Z [62], PROVE IT-TIMI 22 [63], et SEARCH [64]) incluant un total de 32 752 patients. Les ECR devaient inclure plus de 1000 patients suivis pendant plus d'un an. Comme pour Sattar et al., l'exclusion des ECR possédant un effectif < 1 000 patients constitue un biais.

Comme dans le cas de Sattar et al., le grand intérêt de cette méta-analyse est la publication de données jusque-là non-publiées.

Parmi les publications originales de ces cinq ECR, une seule mentionnait les diabètes découverts durant l'essai : SEARCH. Cet essai comparait deux groupes de patients prenant de la simvastatine, l'un à 80 mg et l'autre à 20 mg. Le risque de NOD avec 80 mg était non significatif : 1.07 (95% CI 0.95-1.19) (voir tableau 2 pour l'ensemble des essais utilisés par les auteurs en 3.2.3.1.4) [64]. Pour TNT et IDEAL les auteurs ont repris les calculs de Waters et al. mais en utilisant le critère standard [5]. Finalement, pour les cinq ECR, le risque de développer un NOD avec des doses intensives est augmenté significativement de 12% : OR 1.12 (95% CI 1.04-1.22), sans hétérogénéité.

A partir des cinq mêmes ECR, les auteurs montrent également une diminution du risque d'évènements cardiovasculaires dans le groupe traité avec des doses intensives de statines de 16% : OR 0.84 (95% CI 0.75-0.94) mais avec une forte hétérogénéité de 74% [6].

Il est intéressant de noter que sur les cinq ECR pris séparément, seul TNT (Atorvastatine 80 mg contre atorvastatine 10 mg) montre un risque de NOD significatif OR 1.19 (95% CI 1.02-1.38). Ce n'est qu'en prenant l'ensemble des essais que le résultat devient significatif pour les statines en tant que classe.

Le risque de NOD est augmenté de 12% pour les patients sous doses intensives de statines comparés à ceux sous doses modérées, OR 1.12 (95% CI 1.04-1.22). Ce résultat provient également de données non publiées.

Après l'effet-classe, la découverte de cet effet-dose renforce la plausibilité de l'effet diabétogène des statines. Cette méta-analyse est, avec celle de Sattar et al., l'une des plus importantes. C'est notamment sur elles que se reposeront les alertes de l'EMA et de la FDA.

3.2.3.9. Alberton et al. en février 2012 [65]

En février 2012, Alberton et al. ont publié une méta-analyse examinant les effets secondaires de chaque statine, à partir de 72 ECR publiés [65]. Pour étudier l'incidence des NOD sous statines, les auteurs ont utilisé 17 ECR, incluant 118 243 patients : WOSCOPS [22], ASCOTT-LLA [28], HPS [29], LIPID [30], CORONA [33], JUPITER [35], 4S [25], AFCAPS/TEXCAPS [44], GISSI-PREVENZIONE [45], PROSPER [27], ALLHAT-LLT [46], MEGA [47], GISSI-HF [48], ATHEROMA [54], REGRESS [53], PMSG [55], et AURORA [66].

Ce total correspond à l'ensemble des patients inclus dans ces ECR, y compris les diabétiques qui avaient été exclus dans la méta-analyse de Sattar et al. Le risque de NOD pour les statines en tant que classe est augmenté significativement de 9% : OR 1.09 (95% CI 1.02-1.16), avec une hétérogénéité faible de 11%.

Neuf ECR concernaient la pravastatine (LIPID, ATHEROMA, GISSI-PREVENZIONE, REGRESS, PROSPER, ALLHAT-LLT, MEGA, WOSCOPS, PMSG), incluant un total de 46 186 patients. Pour les ECR dont les NOD n'avaient pas été publiés, les auteurs ne précisent pas quelles données ils ont utilisées. Cependant, en recalculant le nombre de patients et le nombre de NOD, il s'avère que les auteurs ont utilisé les données de Sattar et al. C'est particulièrement important pour WOSCOPS, car dans ce cas Alberton et al. ont bien utilisé le nombre de NOD calculés à partir du critère standard de diabète. Alberton et al. trouvent un risque de NOD pour la pravastatine augmenté de 4% non significativement : OR 1.04 (95% CI 0.91-1.19), avec une hétérogénéité significative de 35%.

Quatre ECR concernaient la rosuvastatine (CORONA, GISSI-HF, JUPITER, AURORA), incluant un total de 30 160 patients. Le risque de NOD est augmenté significativement de 14% : OR 1.14 (95% CI 1.01-1.29), avec une hétérogénéité faible de 1.5%.

Deux ECR concernaient la simvastatine (4S et HPS), pour un total de 24 980 patients. Le risque de NOD est augmenté de 10% mais non significativement : OR 1.10 (95% CI 0.97-1.25).

Un seul ECR concernait la lovastatine (AFCAPS/TEXCAPS) et l'atorvastatine (ASCOT-LLA), et aucun la fluvastatine, ce qui n'a pas permis aux auteurs de calculer le risque de NOD pour ces trois statines.

En comparaison de la méta-analyse de Sattar et al., quatre ECR supplémentaires ont été ajoutés. Trois concernent la pravastatine (REGRESS, ATHEROMA et PMSG) pour un total de 2 319 patients supplémentaires. Ces essais avaient été exclus par Sattar et al. en raison de leur effectif < 1000 patients pour REGRESS et ATHEROMA, et du suivi < 1 an pour PMSG (1 062 patients). Le quatrième ECR est AURORA, qui étudie la rosuvastatine chez 2 776 patients en hémodialyse, raison pour laquelle Sattar et al. l'avaient exclu également. Toujours est-il que les résultats finaux sont très proches de ceux de Sattar et al., avec des hétérogénéités quasi-identiques.

3.2.3.10. Taylor et al. en janvier 2013 [67]

En 2013, la Cochrane Collaboration a produit une méta-analyse des ECR évaluant les statines contre placebo en prévention primaire [67]. Cependant les auteurs n'ont pu utiliser que les données complètes de deux essais, AFCAPS/TEXCAPS et JUPITER pour le risque de NOD. Ils retrouvent un risque augmenté de 18%, OR 1.18 (95% CI 1.01-1.39) avec une hétérogénéité de 45%. L'absence de prise en compte des données non publiées ne permet pas d'améliorer les connaissances de l'effet diabétogène des statines.

3.2.3.11. Navarese et al. en avril 2013 [68]

La même année, Navarese et al. publient une méta-analyse de 17 ECR incluant 113 394 patients [68]. L'effet diabétogène étant acté pour les auteurs, cette méta-analyse a pour but de déterminer l'impact des statines à diverses doses sur le risque de NOD. Les nouveaux diabètes durant les ECR ont été définis comme suit : soit le diabète a été répertorié comme un effet secondaire, soit le patient a débuté un traitement antidiabétique, soit la glycémie à jeun a été ≥ 7.0 mmol/L à une ou deux reprises selon la fréquence des contrôles glycémiques (comme Sattar et al. l'avaient fait).

Une dose est considérée comme intensive pour 80 mg d'atorvastatine, 20 à 40 mg de lovastatine, 40 mg de pravastatine, 20 mg de rosuvastatine et 40 mg de simvastatine.

Une dose est considérée comme modérée pour 10 mg d'atorvastatine, 10 à 20 mg de pravastatine, et 10 mg de rosuvastatine.

Les auteurs ont inclus les 13 ECR utilisés par Sattar et al., dont ils ont repris les données non publiées. Ils ont ajouté à leur analyse SPARCL (atorvastatine 80 mg / placebo), PROVE-IT-TIMI 22 (atorvastatine 80 mg/ pravastatine 40 mg), TNT (atorvastatine 80 mg / atorvastatine 10 mg), et IDEAL (Atorvastatine 80 mg / simvastatine 20-40 mg).

Les auteurs confirment que le risque de NOD dépend de la dose et du type de statine. La statine qui a le meilleur profil métabolique est la pravastatine, quelle que soit la dose, tandis que la rosuvastatine est celle présentant le plus fort risque diabétogène. A doses intensives ou modérées contre placebo, la pravastatine a un risque augmenté faible, non significatif, OR 1.07 (95% CI 0.95-1.20), et 1.00 (95% CI 0.78-1.27), respectivement. La simvastatine, la rosuvastatine et l'atorvastatine sont diabétogènes significativement à doses intensives OR 1.27 (95% CI 1.13-1.41), 1.25 (95% CI 1,00-1.54), et 1.13 (95% CI 1.00-1.27) respectivement. La simvastatine est la plus diabétogène à doses intensives. A doses

modérées, le risque reste augmenté mais non significatif pour la rosuvastatine et l'atorvastatine (la simvastatine n'étant pas testée à doses modérées), OR 1.10 (95% CI 0.88-1.40) et 1.00 (95% CI 0.85-1.17) respectivement [68].

L'autre confirmation est l'existence d'un effet-dose pour toutes les statines (même la pravastatine) : l'augmentation de la posologie entraîne une majoration du nombre de NOD [68].

Enfin, comme l'avaient noté Sattar et al., le risque de NOD semble indépendant du pourcentage de réduction du LDL-c [68].

Cette méta-analyse est importante. Elle est solide, et c'est la seule qui étudie non seulement l'effet-dose des différentes statines, mais également le potentiel diabétogène des statines entre elles.

Il en ressort que la pravastatine aurait l'effet diabétogène le plus faible, et cela même à des doses intensives. La simvastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine augmentent le risque de diabète significativement à doses intensives, non significativement à doses modérées.

Il existerait un effet-dose pour toutes les statines, pravastatine comprise.

3.2.3.12. Naci et al. en juillet 2013 [69]

Toujours en 2013, Naci et al. ont publié une méta-analyse évaluant la tolérance des statines. Les auteurs ont inclus 246 955 patients à partir de 135 ECR contre placebo ou pas. Pour le risque de NOD les auteurs ont inclus 113 698, mais nous ne savons pas à partir de quels ECR.

Le risque de NOD est augmenté significativement de 9% sans hétérogénéité pour les statines en tant que classe, OR 1.09 (95% CI 1.02-1.16, I=2.8%). En ne prenant que les ECR contre placebo, les auteurs retrouvent un risque augmenté significativement de 16% sans hétérogénéité, OR 1.16 (95% CI 1.02-1.31), I=0%). Les résultats pour les autres statines ne sont pas publiés. Il n'y a pas de différence statistiquement significative d'effet diabétogène pour les statines comparées entre-elles.

3.2.3.13. Finegold et al. en 2014 [4]

Très récemment, une nouvelle méta-analyse incluant 14 ECR en prévention primaire (46 262 patients) et 15 ECR en prévention secondaire (37 618 patients) a été publiée par Finegold et al. [4], pour évaluer les effets secondaires attribuables pharmacologiquement aux statines. Sur les 29 ECR, huit d'entre eux étaient inclus dans la méta-analyse de Sattar et al. Les auteurs calculent qu'en prévention primaire et secondaire la part attribuable aux statines pour les NOD est de 20% [4]. Cependant ce calcul se base sur les résultats publiés par seulement trois ECR (deux en prévention primaire et un en prévention secondaire), mais nous ne savons pas lesquels. Les auteurs ont été interrogés à ce sujet, mais nous n'avons pas eu de réponse (voir en annexe 8.2).

3.2.3.14. Tableaux récapitulatifs et chronologiques des ECR

Tableau 1 – ECR contre placebo ou traitement de référence, par ordre chronologique de plus de 1000 patients, et de plus d'un an de suivi, dont les NOD sont disponibles

N°	Année	Nom	Type	Nombre de patients/ % femmes	IMC moyen (kg/m ²) / âge moyen (ans)	Durée / Arrêt prématuré	NOD publiés dans la publication originale	Résultats (95% CI)
1	1994	4S [25]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Simvastatine 20-40mg / Placebo	4242 / 18.6%	25.9 / 58.6	5.4 / OUI	NON	OR 1.03 (0.84-1.28) Sattar et al. [3]
2	1998	AFCAPS/TEXC APS [44]	- Double aveugle - Prévention primaire - Lovastatine 20-40mg / Placebo	6211 / 15%	27.0 / 58	5.2 / NON	NON	OR 0.98 (0.70-1.38) Sattar et al. [3]
3	2000	GISSI-Prevenzione [45]	- Essai ouvert - Prévention secondaire - Pravastatine 20mg / pas de traitement	3460 / 13.7%	26.3 / 59.3	2.0 / OUI	NON	OR 0.89 (0.67-1.20) Sattar et al. [3]
4	2001	Analyse post-hoc WOSCOPS [22]	- Double aveugle - Prévention primaire et secondaire - Pravastatine 40mg / Placebo	5974 / 0%	25.9 / 55	4.8 / NON	OUI	HR 0.70 (0.50-0.99) Freeman et al. [22] OR 0.79 (0.58-1.10) Sattar et al. [3]
5	Nov. 2002	PROSPER [27]	- Double aveugle - Prévention primaire et secondaire - Pravastatine 40mg / Placebo	5023 / 51.6%	26.5 / 76	3.2 / OUI	NON	OR 1.32 (1.03-1.69) Sattar et al. [3]
6	Déc. 2002	ALLHAT-LLT [46]	- Essai ouvert - Prévention primaire et secondaire - Pravastatine 20-40 / pas de traitement	6087 / 48.8%	29 / 66.4	4.8 / NON	NON	OR 1.15 (0.95-1.41) Sattar et al. [3]
7	Avr. 2003	ASCOT-LLA [28]	- Double aveugle - Prévention primaire et secondaire - Atorvastatine 10mg / Placebo	7 773 / 18.8%	28.6 / 63	3.3 / OUI	OUI	HR 1.15 (0.91-1.44) [28]

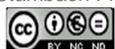


8	Jui. 2003	HPS [29]	- Double aveugle - Prévention primaire et secondaire - Simvastatine 40mg / Placebo	14 573 / 22%	27.2 / 65	5.0 / NON	OUI	OR 1.15 (0.98-1.35) Sattar et al. [3]
9	Oct. 2003	Analyse post-hoc LIPID [30]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Pravastatine 40mg / Placebo	6 997 (7937) / 17%	NC / 62	6.0 / NON	OUI	OR 0.91 (0.71-1.71) Sattar et al. [3] HR 0.95 (0.77-1.16) Rajpathak et al. [32]
10	Août 2006	SPARCL [51]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Atorvastatine 80mg / Placebo	3 803 / 41%	27.2 / 62.5	4.9 / NON	NON	HR 1.34 (1.05-1.71) Waters et al. [5]
11	Sept. 2006	MEGA [47]	- Essai ouvert - Prévention primaire - Pravastatine 10-20mg / pas de traitement	6 086 / 68.4%	23.8 / 58.3	5.3 / NON	NON	OR 1.07 (0.86-1.35) Sattar et al. [3]
12	2007	CORONA [33]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Rosuvastatine 10mg / Placebo	3 534 / 23.6%	27 / 73	2.7 / NON	OUI	OR 1.14 (0.84-1.55) Sattar et al. [3]
13	Août 2008	GISSI-HF [48]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Rosuvastatine 10mg / Placebo	3 378 / 22.6%	26.7 / 67	3.9 / NON	NON	OR 1.10 (0.89-1.35) Sattar et al. [3]
14	Nov. 2008	JUPITER [35]	- Double aveugle - Prévention primaire - Rosuvastatine 20mg / Placebo	17 802 / 38.2%	28.4 / 66	1.9 / OUI	OUI	OR 1.26 (1.04-1.51) Sattar et al. [2]
17	-	-	Moyennes	94 943 / 28.5%	26.9 / 63.6	4.2 ans		



Tableau 2 - ECR testant différentes doses de statines, par ordre chronologique de plus de 1000 patients, et de plus d'un an de suivi, dont les NOD sont disponibles, utilisés par Preiss et al.

N°	Année	Nom	Type	Nombre de patients/ % de femmes	IMC moyen (kg/m ²) / âge moyen (ans)	Durée / Arrêt prématuré	NOD publiés dans la publication originale	Résultats (95% CI)
1	Avril 2004	PROVE-IT-TIMI 22 [63]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Atorvastatine 80 mg / Pravastatine 40 mg	3395 / 21.9%	29 / 58	2.0 / NON	NON	OR 1.01 (0.76-1.34) Preiss et al. [6]
2	Sept. 2004	A to Z [62]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Simvastatine 40-80 mg / placebo ou simvastatine 20 mg	3504 / 24.5%	NC / 60	2.0 / NON	NON	OR 1.37 (0.94-2.01) Preiss et al. [6]
3	Avril 2005	TNT [57]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Atorvastatine 80 mg / atorvastatine 10 mg	7595 / 19%	28 / 61	5.0 / NON	NON	OR 1.19 (1.02-1.38) Preiss et al. [6]
4	Nov. 2005	IDEAL [58]	- Essai ouvert - Prévention secondaire - Atorvastatine 80 mg / simvastatine 20-40 mg	7461 / 19.1%	27 / 62	4.8 / NON	NON	OR 1.15 (0.95-1.40) Preiss et al. [6]
5	2010	SEARCH [64]	- Double aveugle - Prévention secondaire - Simvastatine 80 mg / simvastatine 20 mg	10 797 / 17%	28 / 64	6.7 / NON	OUI	RR 1.07 (0.95–1.19) [64]
6	-	-	Moyennes	32 752 / 20.3%	28 / 61	4.1	-	OR 1.12 (1.04-1.22) [6]



3.2.4. Les études de pharmaco-épidémiologie

3.2.4.1. Jick et al. en 2004 [70]

En 2004, Jick et al. ont publié une étude cas-témoin hiérarchique, rétrospective, basée sur le General Practice Research Database du Royaume-Uni [70]. Il s'agit d'une base de données mise en place en 1987, incluant plus de 3 millions de patients, à partir des médecins généralistes anglais utilisant un ordinateur certifié. En 2004 il s'agissait de vérifier si les statines avaient un effet protecteur contre le DT2 ou non.

Les patients inclus devaient avoir au minimum 2 ans d'histoire médicale enregistrés dans l'ordinateur pour s'assurer qu'ils n'avaient pas d'antécédent de DT2, et avoir entre 30 et 79 ans, entre janvier 1991 et mars 2002. Les patients ayant présenté, avant la découverte de leur diabète, un infarctus du myocarde (IDM), un angor, une insuffisance cardiaque congestive, un cancer, un alcoolisme, une néphropathie ou hépatopathie chroniques ont été exclus.

La définition du DT2 correspond au diagnostic de DT2 enregistré dans l'ordinateur, associé à au moins deux prescriptions d'ADO ou d'insuline, ou à la mention de trois consultations durant lesquelles le patient a bénéficié de conseils diététiques. Les patients ont été exclus si le diabète était apparu moins de 90 jours après le début du traitement par statines [70].

Un patient est considéré comme étant exposé s'il a bénéficié de la prescription d'une statine (atorvastatine, cerivastatine, fluvastatine, pravastatine, ou simvastatine) au minimum deux fois durant l'année précédente.

Il est considéré comme ayant eu une exposition passée, quelle que soit le type de prescription, pourvu qu'il n'en ait pas reçu l'année précédant l'inclusion [70].

Les non exposés sont les patients n'ayant jamais eu de prescription, ou seulement une seule durant l'année passée [70].

Le groupe témoin est constitué de patients n'ayant pas développé de diabète. Le nombre total de patients inclus est de 69 848, dont 41 986 patients exposés à une statine.

Le nombre de diabètes tel que défini est très faible : seulement 588 cas (0.8%), dont 411 non exposés, 156 exposés, et 21 ayant eu une exposition passée. Le groupe témoin hiérarchisé est constitué de 2063 patients. Le risque de NOD pour les statines en tant que classe ajusté à la prise de corticoïdes, à l'existence d'une HTA, à l'IMC, au tabagisme et au nombre de consultations est augmenté mais non significativement : OR 1.1 (95% CI 0.8-1.40) [70].

Les auteurs n'ont constaté ni effet-dose ni effet-durée d'exposition. Le risque de NOD ajusté pour les patients exposés est de 1.0 (95% CI 0.7-1.3) pour la simvastatine, et de 0.7 (95% CI 0.4-1.2) pour la pravastatine.

En plus du nombre exceptionnellement bas de NOD dans cette population (0.8%), le nombre de NOD pour les patients exposés est très faible : 42 (exposés + ayant été exposés) pour la pravastatine, et 109 (exposés + ayant été exposés) pour la simvastatine. 26 patients ont développé un DT2 après avoir été exposés à une autre statine [70].

L'étude est donc très peu puissante, et toute conclusion aléatoire.

En revanche, les auteurs notent un risque ajusté significatif de DT2 pour les patients qui présentent un IMC \geq 30 kg/m² (OR 10.1 (95% CI 6.2-16.3)), une HTA (OR 1.8 (95% CI 1.4-2.2)), ou un tabagisme actif (OR 1.4 (95% CI 1.1-1.8)) [70].

3.2.4.2. Culver et al. en janvier 2012 [71]

En janvier 2012, Culver et al. publient une étude de cohorte rétrospective à partir de la base de données du Women's Health Initiative [71]. La question s'est inversée. Dorénavant il s'agit d'étudier l'effet diabétogène des statines et non plus leur effet potentiellement protecteur.

La cohorte est composée de 153 840 femmes ménopausées, âgées de 50 à 79 ans, enregistrées depuis 2005 (âge moyen 63.17 ans), ce qui donne une puissance statistique satisfaisante à l'étude. Les patientes présentant un DT2, ou ayant été exposées à la cerivastatine (retirée du marché en 2001), ou encore pour lesquelles il manquait des données, ont été exclues. Le DT2 était identifié tous les 12 mois maximum, par auto-déclaration à partir d'un questionnaire validé [71].

Les patientes étaient considérées comme exposées à une statine si l'une d'entre elles était prescrite au moment de l'inclusion et/ou lors de la 3^{ème} année.

Sur les 153 840 patientes, 10 834 étaient exposées à une statine et 143 006 ne l'étaient pas. Les NOD diagnostiqués étaient de 1 076 et 9 166 respectivement, dans les deux groupes. Il n'y avait aucune patiente exposée à la rosuvastatine, 30.29% l'étaient à la simvastatine, 27.29% à la lovastatine, 22.52% à la pravastatine, 12.15% à la fluvastatine et 7.74% à l'atorvastatine.

Les patientes sous statines étaient un peu plus âgées : 65.66 ans d'âge moyen contre 62.98 ans pour le groupe témoin. En revanche, l'âge moyen n'était pas précisé pour chaque statine.

Le risque de NOD pour les statines en tant que classe ajusté aux cofacteurs (âge, IMC, HTA, antécédent de DT2 familial, antécédent cardiovasculaire, tabagisme, et activités physiques) est augmenté significativement de 48%, HR 1.48 (95% CI 1.38-1.59) [71].

Toutes les statines provoquent une augmentation du risque ajusté de NOD, la pravastatine présente le risque le plus élevé dans cette étude, HR 1.63 (95% CI 1.43-1.87). Ensuite viennent la fluvastatine, l'atorvastatine, la simvastatine et la lovastatine, avec respectivement HR 1.61 (95% CI 1.35-1.92), HR 1.61 (95% CI 1.26-2.06), HR 1.41 (95% CI 1.25-1.61), et lovastatine HR 1.35 (95% CI 1.19-1.55) [71].

Les auteurs constatent également un résultat important : il existe un effet-durée d'exposition. Celui-ci a pu être étudié sur 125 575 patientes sur les 3 ans : HR ajusté 1.46 (95% CI 1.30-1.64) et 1.57 (95% CI 1.40-1.77) pour une durée d'exposition < 1an et ≥ 3 ans respectivement. L'effet-dose n'a pu être testé puisque les posologies n'étaient pas connues [71].

De façon surprenante l'IMC est inversement corrélé au risque ajusté de NOD sous statines. En effet, le risque est plus important pour les femmes avec un IMC normal (< 25 kg/m²), et plus faible pour les femmes avec un IMC ≥ 30kg/m² : HR 1.89 (95% CI 1.57-2.29), 1.66 (95% CI 1.48-1.87) et 1.20 (95% CI 1.09-1.33) pour respectivement un IMC < 25 kg/m², compris entre 25 et 29.9 kg/m² et ≥ 30 kg/m² [71].

Le risque de NOD est similaire pour les femmes avec ou sans antécédent cardiovasculaire, HR ajusté 1.46 (95% CI 1.29-1.65) et 1.48 (95% CI 1.36-1.62) respectivement [71].

Les auteurs remarquent également un risque ajusté de NOD sous statines différent selon l'origine ethnique : HR 1.78 (95% CI 1.32-2.40), 1.57 (95% CI 1.14-2.17), 1.49 (95% CI 1.38-1.62), et 1.18 (95% CI 0.96-1.45) pour respectivement les patientes d'origine asiatique, hispanique, caucasienne et afro-américaine [71].

Cette étude est importante en raison de sa puissance statistique, et de la prise en compte de nombreux facteurs de confusion. Le risque de NOD est augmenté pour les femmes sous statines de 48%, HR 1.48 (95% CI 1.38-1.59).

Toutefois il est issu d'une population uniquement féminine, peu représentée dans les ECR.

La pravastatine serait la plus diabétogène, et la lovastatine la moins diabétogène.

C'est la première fois qu'un effet durée-d'exposition est mis en évidence.

C'est la première fois également que l'IMC est inversement corrélé au risque de NOD sous statines.

Ce risque est similaire en prévention primaire et secondaire.

3.2.4.3. Ma et al. en septembre 2012 [72]

En septembre 2012 Ma et al. publient une étude de cohorte rétrospective en utilisant la base de données du Bureau Of National Health Insurance de Taïwan, dans lequel est enregistré le contenu des consultations et des prescriptions [72]. Le but de cette étude est de comparer l'effet diabétogène des statines.

La cohorte est composée de patients inscrits dans cette base de données et présentant une hypertension et une hyperlipidémie sans diabète entre juillet 2006 et décembre 2009, et pour lesquels une statine en monothérapie était prescrite. Les patients diabétiques ou qui étaient sous ADO avant la prescription de statines ont été exclus. Les NOD étaient définis comme l'apparition du code diagnostic de diabète dans la base de données, ou l'apparition d'ADO sur les prescriptions. Les patients étaient suivis 3.5 ans et devaient avoir été exposés à la même statine pendant cette période. Tous les patients dont le suivi était interrompu ont été exclus. 6 027 patients ont été sélectionnés. Parmi eux, 37.1% prenaient de l'atorvastatine à 11.6 mg/j en moyenne, 32.8% de la lovastatine à 20.9 mg/j en moyenne, 10.8% de la pravastatine à 28.9 mg/j, 8.6% de la simvastatine à 24.7 mg/j en moyenne, 6.9% de la fluvastatine à 52.1 mg/j et 3.9% de la rosuvastatine à 9.3 mg/j en moyenne.

Il y a eu 1 360 NOD diagnostiqués. Dans cette étude, le risque de chaque statine étudiée est calculé par rapport aux patients non diabétiques exposés à cette même statine.

Une fois ajusté à l'âge, au sexe, aux traitements associés, et aux doses moyennes délivrées, seule la pravastatine possède un risque augmenté significativement : HR 1.30 (95% CI 1.13-1.56). L'atorvastatine et la simvastatine possèdent un risque augmenté mais non significatif, HR 1.15 (95% CI 0.96-1.35) et 1.11 (95% CI 0.92-1.32) respectivement. En revanche, trois statines possèdent un risque plus faible que les autres : la fluvastatine, la rosuvastatine, et la lovastatine, respectivement HR de 0.46 (95% CI 0.33-0.61), 0.54 (95% CI 0.39-0.76), et 0.70 (95% CI 0.59-0.83). Ces résultats sont surprenants puisque la pravastatine semble être la plus diabétogène, tandis que la rosuvastatine l'une des moins diabétogènes. Cependant la puissance statistique globale de cette étude est faible, et l'effectif de patients sous rosuvastatine est minime. De plus, la dose moyenne est < 10 mg/j pour cette statine, délivrée à une population d'origine asiatique, ce qui pourrait expliquer une partie de ces résultats.

En outre, il n'y a pas de groupe témoin non exposé aux statines dans cette étude. Les valeurs plus faibles associées à la fluvastatine, la rosuvastatine et la lovastatine ne signifient pas qu'elles sont protectrices, mais qu'elles sont moins diabétogènes. Le calcul correspond à la proportion de diabétiques prenant l'une de ces statines, par rapport aux non diabétiques prenant la même statine. Ce qui rend les résultats peu représentatifs.

Tous ces éléments pourraient expliquer que ces résultats aillent à l'encontre de ceux observés dans les ECR, notamment dans la méta-analyse de Navarese et al. [68].

3.2.4.4. Wang et al. en octobre 2012 [8]

En octobre de la même année, Wang et al. publient une étude de cohorte rétrospective à partir du Taïwan National Health Insurance Research Database. Cette base de données dédiée à la recherche contient environ 5% des bénéficiaires de la National Health Insurance, qui couvre environ 98% des Taïwanais [8]. Elle est représentative de la population générale taïwanaise.

La cohorte est composée d'hommes de plus de 45 ans et de femmes de plus de 55 ans, sans pathologie endocrinienne ni traitement corticoïde systémique. Les patients devaient avoir pris une statine pendant au moins 30 jours entre 2000 et 2003, ou aucune statine avant 2004. Les patients dont le suivi était inférieur à 30 jours, ou avec un antécédent de diabète, d'IDM ou de revascularisation ont été exclus. Les caractéristiques de base des patients inclus sont similaires dans les groupes exposés et non exposés.

Le diabète était identifié par la présence du code diagnostique dans la base de données, confirmé par la prescription d'un traitement antidiabétique pendant au moins 30 jours.

Pour le groupe statine et témoin, 8 412 et 33 648 patients étaient éligibles respectivement, soit une cohorte de 42 060 patients suivis en moyenne 7.2 ans. L'âge moyen était de 63 ans avec une proportion de 49% de femmes. Par ordre décroissant, les statines les plus prescrites étaient : l'atorvastatine (48%), la simvastatine (46%), la lovastatine (44%), la fluvastatine (30%), la pravastatine (28%), et la rosuvastatine (14%). Le total dépassait les 100% car 62% des patients ont été exposés à au moins deux statines différentes, et 32% à au moins trois statines différentes. Seulement 24% des patients ont conservé une statine au moins 3 ans.

Le risque de NOD dans le groupe statines est augmenté significativement de 15% : HR 1.15 (95% CI 1.08-1.22). Les auteurs ont analysé le risque de NOD pour chaque statine individuellement par rapport au groupe témoin, pour les patients ayant bénéficié d'une monothérapie, soit environ 38% du groupe statines. Par ordre décroissant, les résultats sont les suivants : lovastatine HR 1.77 (95% CI 1.57-2.00), pravastatine HR 1.69 (95% CI 1.35-2.12), atorvastatine HR 1.58 (95% CI 1.34-1.86), simvastatine HR 1.57 (95% CI 1.31-1.86). Pour la fluvastatine et la rosuvastatine le risque est non significatif HR 1.26 (95% CI 1.00-1.59). Le risque semble beaucoup plus élevé dans cette population, ce qui sous-entend que le risque est plus faible dans le groupe exposé à au moins deux statines. Les multi-exposés le sont peut-être parce que leur tolérance est moins bonne, et plusieurs molécules sont ainsi testées successivement, provoquant peut-être une moins bonne compliance dans ce groupe, donc une durée d'exposition moins longue. Cependant, pour le groupe sous monothérapie aucun effet-dose n'a été mis en évidence.

Les résultats de cette étude sont intéressants, mais ils émanent d'une population asiatique connue pour être particulièrement à risque de NOD [73], et les données biométriques n'étaient pas disponibles. Ils montrent une augmentation du risque de NOD sous statines de 15%, inférieure à ceux de Culver et al. Prises individuellement, les statines présentent des risques beaucoup plus élevés, allant de 26 à 77%. Toutefois, cet échantillon de patients sous monothérapie ne représente que 1/3 du groupe statines. Cependant, il est très intéressant de noter que la lovastatine et la pravastatine présentent les risques de NOD les plus élevés, alors que ces deux statines sont peu diabétogènes voire neutres dans les ECR. Culver et al. avaient noté des résultats similaires pour la pravastatine, alors que la lovastatine était la moins diabétogène. Cela rend l'interprétation difficile et montre la complexité de l'effet diabétogène des statines, les résultats étant contradictoires.

3.2.4.5. Zaharan et al. en mars 2013 [7]

En mars 2013, Zaharan et al. publient une étude de cohorte rétrospective à partir de la base de données du service national de santé irlandais, le Irish Health Service Executive – Primary Care Reimbursement Services [7]. Cette base de données enregistre toutes les prescriptions délivrées par les pharmaciens. Les patients inclus devaient être âgés de moins de 70 ans entre juillet 2001 et décembre 2008. Un total de 1 235 671 patients non diabétiques ont pu être inclus dans la cohorte, soit environ 1/3 de la population totale irlandaise, ce qui donne une bonne puissance statistique à l'étude.

L'exposition à une statine en monothérapie était définie par l'initiation de l'une d'entre-elles, entre janvier 2002 et décembre 2007, avec un suivi soit jusqu'à une éventuelle prescription d'ADO qui définissait l'apparition d'un diabète dans l'étude, soit jusqu'au 31 janvier 2009 en l'absence d'ADO. Les données biométriques n'étaient pas disponibles.

Dans la cohorte 239 628 patients ont été ainsi exposés à une statine, parmi lesquels 195 663 patients seront inclus. Cinq statines sont prises en considération : l'atorvastatine (120 307 patients, 61.2%), la pravastatine (41 899 patients, 21.3%), la rosuvastatine (19 888 patients, 10.1%), la simvastatine (11 458 patients, 5.8%), et la fluvastatine (3 125 patients, 1.6%). Cependant, 43 965 patients ont été exclus, probablement parce que ces patients étaient exposés à la lovastatine et à la pitivastatine qui ne sont pas incluses, mais aucune explication n'est donnée par les auteurs sur ce point. D'autant qu'en additionnant le nombre de patients exposés aux cinq statines incluses, cela fait un total de 196 677 patients [7]. Les auteurs ont été interrogés sur ces deux points mais nous n'avons pas obtenu de réponse.

Le groupe témoin était composé de 996 043 patients n'ayant pas reçu de statine durant cette période et suivis, soit jusqu'à l'apparition d'un traitement par ADO signant un diabète, soit jusqu'au 31 janvier 2009 en l'absence d'une telle prescription.

Dans le groupe statines 9 253 patients ont présenté un NOD, contre 25 152 dans le groupe témoin. Cependant, dans le tableau 2 récapitulatif présent dans l'article, le nombre de NOD est de 11 591 pour le groupe statines. Lorsque l'on additionne le nombre de NOD pour chaque statine, le résultat est de 10 250 NOD pour le groupe statines, ce qui fait trois résultats différents pour ce groupe [7]. Les auteurs ont été interrogés à ce sujet mais nous n'avons pas obtenu de réponse (voir annexe 8.3).

Le risque de NOD (ajusté par âge, sexe, prise de corticoïdes, prise de neuroleptiques, prise d'antihypertenseurs, prise de traitements cardiovasculaires, prise de traitement anorexigène, prise d'autres traitements hypolipémiants) est augmenté de 20% dans le groupe statines : HR 1.20 (95% CI 1.17-1.23). Le risque est neutre pour la pravastatine, HR 1.02 (95% CI

0.98-1.06) et la fluvastatine, HR 1.04 (95% CI 0.91-1.18). Il est augmenté pour la rosuvastatine, HR 1.42 (95% CI 1.33-1.52), l'atorvastatine HR 1.25 (95% CI 1.21-1.28), et la simvastatine HR 1.14 (95% CI 1.06-1.23). Cependant, les résultats ne sont pas identiques dans le résumé de l'article. Nous avons sélectionné les résultats figurant dans l'article lui-même et interrogé les auteurs à ce sujet, sans réponse de leur part (voir annexe 8.3).

Un autre résultat important de cet article est l'existence d'un effet-dose et d'un effet-durée d'exposition statistiquement significatif pour toutes les statines, exceptée la fluvastatine pour laquelle seul l'effet durée d'exposition est présent. Cette exception peut s'expliquer par le faible effectif des patients traités par fluvastatine dans l'étude.

Les résultats de cette étude sont importants du fait de leur grande puissance statistique, et de la robustesse de la méthodologie chez des patients de moins de 70 ans.

Ils montrent un effet-classe avec une augmentation de 20% du risque de NOD pour les patients sous statines, HR 1.20 (95% CI 1.17-1.23). Le risque est maximal pour la rosuvastatine (42%), l'atorvastatine (25%) et la simvastatine (14%), la pravastatine étant la moins diabétogène, ce qui est conforme aux résultats issus des ECR et des méta-analyses.

L'effet-dose et l'effet-durée d'exposition sont de nouveau retrouvés, même avec la pravastatine. Cela plaide pour l'existence d'un effet diabétogène pour cette statine, et non d'un effet neutre ou protecteur.

En revanche, nous avons relevé quelques incohérences dans l'article.

3.2.4.6. Carter et al. en mai 2013 [9]

En mai 2013, Carter et al. publient une étude de cohorte rétrospective basée sur l'Ontario Drug Benefit. Il s'agit d'une base de données qui enregistre les prescriptions médicamenteuses des habitants de l'Ontario au Canada, pour les patients âgés de plus de 65 ans [9].

La cohorte était composée de patients de plus de 66 ans chez lesquels une statine avait été nouvellement prescrite entre le 1^{er} août 1997 et le 31 mars 2010. Une nouvelle prescription de statine était définie comme l'absence de statine pendant au moins 1 an avant la prescription de toute statine. Tous les patients ayant reçu de la cerivastatine ont été exclus [9].

Le diabète était défini comme l'inscription du patient à l'Ontario Diabetes Database, dont la sensibilité et la spécificité sont de 86-90% et 92-97% respectivement pour le diagnostic. Les patients déjà inscrits dans cette base de données ont été exclus, comme ceux qui bénéficiaient d'un traitement antidiabétique, ou d'un dispositif de contrôle glycémique au moins 1 an avant l'inclusion dans la cohorte.

Pour s'assurer que le traitement était suffisamment prolongé, les patients devaient avoir bénéficié d'une deuxième prescription de la même statine sur une durée au moins 1.5 fois égale à la première prescription. Les patients qui ne remplissaient pas ce critère de durée, qui ont changé de statine, ou qui sont morts durant le suivi ont été exclus.

471 250 patients de 73 ans en moyenne ont été inclus dans la cohorte composée à 54.1% de femmes. Par ordre décroissant, les statines les plus représentées étaient : l'atorvastatine (268 254 patients, 57%), la rosuvastatine (76 774 patients, 16%), la simvastatine (75 829 patients, 16%), la pravastatine (38 470 patients, 8%), la lovastatine (6 287 patients, 1.5%), et la fluvastatine (5 636 patients, 1.5%).

Le groupe témoin est constitué par les patients sous pravastatine.

Comparé à la pravastatine, le risque de NOD (ajusté à l'âge, au sexe, à l'année d'entrée dans la cohorte, à l'existence d'un IDM récent, d'une coronaropathie chronique, à l'index de Charlson, ainsi qu'à l'exposition à un traitement antihypertenseur, cardiovasculaire, hormonal) est augmenté significativement pour l'atorvastatine HR 1.22 (95% CI 1.15-1.29), la rosuvastatine HR 1.18 (95% CI 1.10-1.26) et la simvastatine HR 1.10 (95% CI 1.04-1.17). Le risque de NOD est similaire à celui de la pravastatine concernant la lovastatine et la fluvastatine, respectivement HR 0.99 (95% CI 0.86-1.14) et HR 0.95 (95% CI 0.81-1.11) [9].

Les auteurs présentent trois autres résultats importants. Premièrement, il existe un effet-dose significatif. Deuxièmement, le risque de NOD est similaire en prévention primaire et secondaire, contrairement à ce que suggéraient les méta-analyses. Troisièmement, en ajustant aux doses prescrites, les auteurs trouvent un effet diabétogène comparé à la pravastatine uniquement pour l'atorvastatine, HR 1.12 (95% CI 1.05-1.18), et la simvastatine, HR 1.11 (95% CI 1.04-1.18). Pour la rosuvastatine le HR devient non significatif : 1.01 (95% CI 0.94-1.09) [9]. Ce dernier résultat suggère que le potentiel diabétogène de la rosuvastatine serait supérieur à celui de la pravastatine en raison des fortes posologies

prescrites, et non d'un potentiel diabétogène intrinsèquement supérieur. C'est la première fois que cet argument est avancé.

Cette étude possède une importante puissance statistique, et ces résultats sont dans le même ordre de grandeur que ceux de Zaharan et al. Les résultats sont cohérents également avec les ECR et les études expérimentales. La rosuvastatine, la simvastatine et l'atorvastatine seraient les plus diabétogènes.

Cependant, le choix de la pravastatine comme comparateur doit être discuté.

D'abord ce choix permet de confirmer le potentiel diabétogène des trois statines, en supposant que la pravastatine serait non diabétogène ou même protectrice. Or, comme nous l'avons vu, les données concernant la pravastatine sont contradictoires. PROSPER avait montré un risque significativement augmenté de 32%, chez des patients de 76 ans d'âge moyen dont plus de la moitié de femmes, tandis que WOSCOPS avait montré un risque protecteur de 30% significatif en utilisant un critère non standard, et une diminution de 21% non significative en utilisant le critère standard, chez des hommes jeunes (55ans d'âge moyen).

Zaharan et al. retrouvent des résultats comparables à Carter et al., avec un effet neutre de la pravastatine, de la lovastatine et de la fluvastatine. Les études expérimentales laissent aussi supposer un effet diabétogène moindre de la pravastatine. Cependant Culver et al., ainsi que Wang et al., ont trouvé les risques de NOD les plus élevés pour la pravastatine et la lovastatine. Sans oublier l'effet-dose et l'effet-durée d'exposition retrouvés par Zaharan et al. pour la pravastatine, malgré un risque de NOD neutre.

La cohorte étudiée par Carter et al. a des caractéristiques proches de celle de PROSPER, avec un âge moyen de 73 ans et environ 54% de femmes. Les résultats de Culver et al. proviennent d'une cohorte composée uniquement de femmes. Ces données interrogent la pertinence de la pravastatine comme comparateur : le risque pourrait être supérieur si le groupe témoin avait été composé de patients non exposés.

Cependant, le choix de la pravastatine comme comparateur présente un avantage très important : il assure la comparabilité des groupes. En effet, dans cette tranche d'âge, la constitution d'un groupe non exposé aux statines risque de sélectionner les patients présentant le risque de NOD le plus faible. Cela provoquerait une inflation du nombre de NOD dans le groupe exposé. Alors que les patients sous pravastatine présentent, à priori, un profil de risque comparable de NOD aux patients bénéficiant de la prescription d'une autre statine.

Cette étude est importante en raison de la solidité de sa méthodologie, et de sa puissance statistique. De plus le choix de la pravastatine comme témoin assure une bonne comparabilité des groupes.

Elle confirme l'existence d'un effet-dose et d'un effet-durée d'exposition.

C'est la deuxième étude en large population générale après celle de Zaharan et al., et les résultats sont similaires : le risque de NOD est augmenté pour l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine, respectivement de 22%, 18% et 10% par rapport à la pravastatine. La lovastatine présentait un risque équivalent.

Pour la première fois, il est suggéré que le risque diabétogène supérieur de la rosuvastatine serait dû aux fortes posologies auxquelles elle est prescrite.

Le risque de NOD serait équivalent en prévention primaire et secondaire.

3.2.4.7. Chen et al. en août 2013 [74]

En août 2013, Chen et al. ont publié une étude cas-témoins rétrospective à partir de patientes enregistrées dans le système de santé taïwanais qui couvre environ 98% de la population [74]. Les patientes devaient avoir plus de 40 ans. Le groupe diabète était composé de patientes ayant présenté un NOD entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2006. Le diabète était défini par la présence du code diagnostique dans la base de données. Le groupe témoin était constitué de patientes sans NOD sur cette période. La prescription et la posologie des statines ont été enregistrées pour quatre statines : l'atorvastatine, la pravastatine, la simvastatine et la rosuvastatine.

1 065 femmes ont constitué le groupe diabète et 10 650 femmes le groupe témoin. Le risque multi-ajusté est significativement augmenté pour les quatre statines. Par ordre de risque décroissant, les résultats sont les suivants : rosuvastatine OR 4.69 (95% CI 2.78-7.92), simvastatine OR 4.09 (95% CI 2.52-6.64), pravastatine OR 3.41 (95% CI 1.66-7.04), et atorvastatine OR 2.80 (95% CI 1.74-4.49).

Dans une étude cas-témoins, un OR supérieur à 4.0 indique une association entre maladie et exposition, comportant peu de risque de biais. Cela voudrait dire que l'effet diabétogène est significatif pour la rosuvastatine et la simvastatine [75].

Trois autres résultats sont intéressants. Premièrement, le risque ajusté de NOD sous statines est d'autant plus élevé que les patientes sont jeunes. Deuxièmement, l'effet-dose est retrouvé. Troisièmement, un effet duré- d'exposition est mis en évidence. Ces deux effets sont notamment présents pour des patientes de moins de 65 ans.

Ces résultats montrent un risque important de NOD pour toutes les statines, notamment chez les patients de moins de 65 ans, la plus diabétogène étant la rosuvastatine et la moins diabétogène l'atorvastatine. Encore une fois la pravastatine augmente fortement le risque de NOD. Cependant, ces résultats doivent être nuancés, la population étudiée est une population à risque de NOD, les asiatiques et les femmes étant deux catégories particulièrement à risque. Par ailleurs, l'échantillon est faible : sur les 1 065 patientes diabétiques, seulement 163 sont sous statines (15%), contre 268 dans le groupe témoin (3%). Les résultats ont donc une faible puissance statistique, et possèdent un risque de biais important, bien que les facteurs de confusion aient été pris en compte de manière particulièrement exhaustive.

3.2.4.8. Currie et al. en novembre 2013 [10]

Récemment, en novembre 2013, Currie et al. ont publié dans le British Medical Journal une étude de cohorte rétrospective à partir des prescriptions enregistrées dans le système de santé néo-zélandais [10]. Le but de cette étude est d'étudier la fréquence des NOD chez des patients qui ont, a priori, un risque de NOD faible.

Les patients inclus dans la cohorte devaient avoir un âge compris entre 40 et 60 ans en 2005, et ont été suivis jusqu'en 2011. La limite d'âge a été choisie pour tenter d'obtenir des groupes aux risques similaires

Les patients sous ADO, insuline, corticoïdes sont exclus. Ces critères ont permis d'inclure 195 194 patients. Quatre groupes sont constitués : un groupe de patients exposé à des antihypertenseurs connus pour leur risque diabétogène (bétabloquants, thiazidiques) = groupe TB, un groupe exposé à des antihypertenseurs dont l'effet diabétogène est moindre (IEC, ARA2, et inhibiteurs calciques) = groupe AAC, un groupe exposé aux statines (atorvastatine, pravastatine, et simvastatine), et un groupe témoin exposé au diclofénac. Ce dernier a été choisi car il ne possède pas d'effet diabétogène connu, et permet d'identifier des patients à faible risque de NOD puisqu'il est surtout utilisé pour des troubles musculo-squelettiques. Les patients se trouvant dans plus d'un groupe ont été exclus, ce qui permet d'obtenir des patients sous monothérapie.

Au total 32 086 patients ont été inclus : 7 140 dans le groupe diclofénac, 5 769 dans le groupe TB, 6 565 dans le groupe AAC et 12 612 dans le groupe statines.

Les NOD étaient identifiés lorsque les patients recevaient leur première prescription de metformine (médicament de première intention d'après les recommandations néo-zélandaises) sur la période 2006-2011. 76.1% des patients qui avaient bénéficié d'une prescription de statine en 2006 l'ont toujours en 2011, contre 71.3%, 70.9%, et 38.4% pour respectivement les groupes TB, AAC et diclofénac. Après 6 ans, le risque de NOD (ajusté à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique) dans le groupe statines est augmenté significativement, et le plus élevé : HR 3.31 (95% CI 2.56-4.30), suivi du groupe AAC HR 2.32 (95% CI 1.74-3.09) et du groupe TB HR 1.59 (95% CI 1.15-2.20), par rapport au diclofénac. C'est le risque le plus important retrouvé jusqu'alors, avec une multiplication par 3.31 du risque de NOD dans le groupe statines par rapport au diclofénac. Cependant, ce risque est peut-être majoré par la composition du groupe témoin, qui pourrait être moins à risque de développer un NOD que des patients hypertendus ou dyslipidémiques. En revanche, la multiplication par deux du risque par rapport au groupe TB ne peut s'expliquer par ce biais.

Le risque cumulé augmente au fil des années révélant un effet-durée d'exposition. L'effet-dose et l'analyse individuelle des trois statines ne sont pas possibles dans cette étude. Le groupe statines est composé de 66.6% d'hommes, et de 71% de caucasiens. Cependant, un risque plus élevé de NOD est constaté chez les patients d'origine asiatique et les patients originaires des îles du Pacifique, HR 3.72 (95% CI 3.00-4.62) et 3.57 (95% CI 2.63-4.85) respectivement.



Cette étude en population générale, publiée dans l'un des meilleurs journaux scientifiques, confirme un effet diabétogène des statines en tant que classe plus de trois fois supérieur au groupe témoin, et plus de deux fois supérieur au groupe diurétiques thiazidiques/Bétabloquants. Et cela chez des patients jeunes en prévention primaire, majoritairement des hommes, donc un groupe de patients qui auraient peu de risque de développer un NOD sous statines d'après les méta-analyses.

Il existe également un net effet-durée d'exposition.

3.2.4.9. Wang et al. en 2014 [76]

Très récemment, Wang et al. ont publié une étude rétrospective à partir du Twaiïwan National Health Insurance research database. Le but de cette étude était de calculer le risque de NOD et d'évènements cardiovasculaires, parmi les patients pré-diabétiques sous statines.

Le pré-diabète était défini comme la présence dans la base de données du code correspondant à une anomalie de la glycémie sans prescription d'ADO associée. Parmi ces patients, ceux qui avaient plus de 45ans, qui ont pris une statine plus de sept jours avant le diagnostic de diabète ont été inclus. Les patients sous corticoïdes, qui présentaient une pathologie endocrinienne, qui prenaient un autre hypolipémiant qu'une statine, ou qui avaient un suivi inférieur à 30 jours, ont été exclus.

Le suivi des patients débutait lorsque le diagnostic de pré-diabète était présent dans la base de données, ou si le patient bénéficiait de la prescription d'une statine plus de sept jours. Ce suivi a été effectué de 2001 à 2010.

Le diagnostic de diabète correspondait à la prescription d'un ADO plus de 30 jours. Les évènements cardiovasculaires majeurs étaient regroupés dans à un critère composite incluant les infarctus du myocarde, les AVC ischémiques, les revascularisations coronariennes, et les décès.

Les auteurs ont inclus 9 055 patients, dont 3 288 ont été considérés comme exposés à une statine. Pour minimiser les biais, les auteurs ont utilisé la méthode d'appariement sur les scores de propension. Les auteurs ont intégré 3069 patients dans le groupe statines et 3069 patients dans le groupe témoin.

Par ordre décroissant, le nombre de patients sous chaque statine est de : 1 352 patients sous lovastatine (44%), 1 136 sous atorvastatine (37%), 1 098 sous simvastatine (36%), 662 sous pravastatine (22%), 653 sous fluvastatine (21%), et 167 patients sous rosuvastatine (5%). Le total dépasse les 100% car 1 305 patients (43%) ont pris plusieurs statines durant le suivi, contre 1 764 patients (57%) qui sont restés sous la même statine.

Le risque de NOD toutes statines confondues est augmenté significativement de 20%, HR 1.20 (95% CI 1.08-1.32), et le risque d'évènements cardiovasculaires est diminué de 30%, HR 0.70 (95% CI 0.61-0.80).

Le risque de NOD est augmenté significativement pour l'atorvastatine, la simvastatine et la lovastatine, respectivement HR 1.28 (95% CI 1.12-1.47), HR 1.22 (95% CI 1.07-1.39) et HR 1.14 (95% CI 1.01-1.30). Le risque de NOD est augmenté non significativement pour la rosuvastatine, la pravastatine, et la fluvastatine, respectivement HR 1.19 (95% CI 0.79-1.78),

HR 1.15 (95% CI 0.98-1.35) et HR 1.13 (95% CI 0.96-1.33). Cependant l'effectif rosuvastatine est particulièrement faible.

Les auteurs retrouvent également un effet-dose et un effet-durée d'exposition.

Cette étude en population générale asiatique, est la première à étudier le risque de NOD sous statines chez les pré-diabétiques.

Le risque de NOD est augmenté de 20% pour les statines en tant que classe, ce qui constitue un risque équivalent à celui retrouvé par d'autres études de pharmaco-épidémiologie en population générale.

L'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine sont les plus diabétogènes.

Il existe un effet dose et un effet durée-d'exposition.

3.2.5. Les analyses post-hoc

3.2.5.1. Golomb et al. en 2012 et 2013

En 2004, Golomb et al. avaient réalisé un ECR afin d'évaluer les effets neurologiques des statines. Les auteurs avaient inclus 1016 patients de plus de 20 ans, dont 692 hommes et 324 femmes ménopausées. Les patients avaient été randomisés en trois groupes : placebo, simvastatine 20 mg et pravastatine 40 mg et suivis pendant six mois. Dans cet essai les données biochimiques, notamment celles concernant le métabolisme glucidique, avaient été enregistrées [77].

A partir de cet ECR, Golomb et al. ont publié trois analyses post-hoc.

La première était publiée en août 2012, les auteurs retrouvaient une fatigabilité et une diminution des capacités physiques dans les groupes simvastatine et pravastatine, après les six mois de suivi. Les femmes étaient atteintes de façon plus prononcées dans les deux groupes sous statines [78].

Toujours en 2012, la seconde concernait uniquement les hommes, soit 692 patients. Après les six mois de suivi, les patients sous pravastatine et simvastatine présentaient une augmentation de leur glycémie. Ce phénomène est d'autant plus marqué que les patients sont âgés, et qu'ils présentaient des troubles métaboliques à l'inclusion (glycémie à jeun \geq

1.00 g/l, triglycéridémie ≥ 1.30 g/l, IMC ≥ 30 kg/m², Tension artérielle systolique ≥ 130 mmHg, HDL-c ≤ 0.40 g/l) [79].

Enfin en 2013, la troisième étudiait la relation entre la fatigue et l'élévation glycémique. A partir des 1 016 patients, Golomb retrouvait que plus la glycémie était élevée, plus la fatigue était basse. Les capacités physiques étaient meilleures chez les patients qui avaient une glycémie plus élevée, notamment ceux sous statines. L'auteur supposait que l'élévation de la glycémie pourrait être un mécanisme adaptatif des patients sous statines, pour lutter contre la baisse d'énergie disponible induite par ce traitement [80].

3.2.5.2. Shen et al. en 2013 [81]

En décembre 2013, Shen et al. publiaient une analyse post-hoc à partir de l'ECR NAVIGATOR. Cet essai avait inclus 9 306 patients, et étudiait l'impact du valsartan et du nateglinide sur les NOD et la survenue d'évènements cardiovasculaires. Les patients étaient suivis en moyenne 5 ans. Au cours du suivi, 915 patients ont débuté un traitement par bêta-bloquants, 1 316 patients ont débuté un traitement par diurétiques, 1 353 patients ont débuté un traitement par statines, et 1171 ont débuté un traitement par inhibiteurs calciques [81].

Les auteurs ont analysé les NOD pour les patients ayant débuté l'un des quatre traitements cités au cours du suivi. Après ajustement, les patients sous statines et diurétiques avaient un risque de NOD augmenté significativement, respectivement de 32% et 23%, HR 1.32 (95% CI 1.14-1.48) et HR 1.23 (95% CI 1.06-1.44) [81].

3.2.6. Tableau récapitulatif des principaux résultats

Tableau 3 – Principaux résultats des risques de NOD pour chaque statine

	Statines en tant que classe (95% CI)	Atorvastatine (95% CI)	Fluvastatine (95% CI)	Lovastatine (95% CI)	Pravastatine (95% CI)	Rosuvastatine (95% CI)	Simvastatine (95% CI)	Effet-dose	Effet-durée d'exposition
1 – Les ECR significatifs									
WOSCOPS (2001)	-	-	-	-	- HR 0.70 (0.50-0.98) [22] - OR 0.79 (0.58-1.10) [3]	-	-	-	-
PROSPER (2002)	-	-	-	-	OR 1.32 (1.03-1.69) [3]	-	-	-	-
SPARCL (2006)	-	HR 1.34 (1.05-1.71) [5]	-	-	-	-	-	-	-
JUPITER (2008)	-	-	-	-	-	OR 1.26 (1.01-1.51) [3]	-	-	-
2- Les méta-analyses									
Coleman et al. 2008 [42] *= sans WOSCOPS **= avec WOSCOPS	- RR* 1.14 (1.02-1.28) - RR** 1.03 (0.89-1.19)	-	-	-	-	-	-	-	-
Rajpathak et al. 2009 [32] *= sans WOSCOPS **= avec WOSCOPS	- RR* 1.13 (1.03-1.24) - RR** 1.0 (0.93-1.23)	-	-	-	-	-	-	-	-
Sattar et al. 2010 [3]	OR 1.09 (1.02-1.17)	OR 1.14 (0.89-1.46)	-	OR 0.98 (0.70-1.38)	OR 1.03 (0.90-1.19)	OR 1.18 (1.04-1.33)	OR 1.11 (0.97-1.26)	-	-
Mills et al. 2011 [1]	OR 1.09 (1.02-1.16)	-	-	-	-	-	-	-	-
Preiss et al. 2011 [6]	-	-	-	-	-	-	-	OUI	-

	Statines en tant que classe (95% CI)	Atorvastatine (95% CI)	Fluvastatine (95% CI)	Lovastatine (95% CI)	Pravastatine (95% CI)	Rosuvastatine (95% CI)	Simvastatine (95% CI)	Effet-dose	Effet-durée d'exposition
Alberton et al. 2012 [65]	OR 1.09 (1.02-1.16)	-	-	-	OR 1.04 (0.91-1.19)	OR 1.14 (1.01-1.29)	OR 1.10 (0.97-1.25)	-	-
Taylor et al. 2013 [67]	OR 1.18 (1.01-1.39)	-	-	-	-	-	-	-	-
Navarese et al. 2013 [68] *= doses modérées contre placebo **= fortes doses contre placebo	-	OR* 1.00 (0.85-1.17) OR** 1.13 (1.00-1.27)	-	OR** 0.98 (0.71-1.36)	OR* 1.00 (0.78-1.27) OR** 1.07 (0.95-1.20)	OR* 1.10 (0.88-1.4) OR** 1.25 (1.0-1.54)	- OR** 1.27 (1.13-1.41)	OUI	-
Naci et al. [69]	OR 1.09 (1.02-1.16)	-	-	-	-	OR 1.16 (1.02-1.31)	-	-	-
Finegold et al. 2014 [4]	Part attribuable 20%	-	-	-	-	-	-	-	-
3- Les études de pharmaco-épidémiologie									
Culver et al. 2012 [71]	HR 1.48 (1.38-1.59)	HR 1.61 (1.26-2.06)	HR 1.61 (1.35-1.92)	HR 1.35 (1.19-1.55)	HR 1.63 (1.43-1.87)	-	HR 1.41 (1.25-1.61)	-	OUI
Wang et al. 2012 [8]	HR 1.15 (1.08-1.22)	HR 1.58 (1.34-1.86)	HR 1.26 (1.00-1.59)	HR 1.77 (1.57-2.00)	HR 1.69 (1.35-2.12)	HR 1.26 (1.00-1.59)	HR 1.57 (1.31-1.86)	NON	-
Zaharan et al. 2013 [7]	HR 1.20 (1.17-1.23)	HR 1.25 (1.21-1.28)	HR 1.04 (0.91-1.18)	-	HR 1.02 (0.98-1.06)	HR 1.42 (1.33-1.52)	HR 1.14 (1.06-1.23)	OUI	OUI
Carter et al. 2013 [9]	-	HR 1.22 (1.15-1.29)	HR 0.95 (0.81-1.11)	HR 0.99 (0.86-1.14)	COMPARATEUR	HR 1.18 (1.10-1.26)	HR 1.10 (1.04-1.17)	OUI	OUI
Chen et al. 2013 (cas-témoins) [74]	-	OR 2.80 (1.74-4.49)	-	-	OR 3.41 (1.66-7.04)	OR 4.69 (2.78-7.92)	OR 4.09 (2.52-6.64)	OUI	-
Currie et al. 2013 [10]	HR 3.31 (2.56-4.30)	-	-	-	-	-	-	-	OUI
Wang et al. 2014	HR 1.20 (1.08-1.32)	HR 1.28 (1.12-1.47)	HR 1.13 (0.96-1.33)	HR 1.14 (1.01-1.30)	HR 1.15 (0.98-1.35)	HR 1.19 (0.79-1.78)	HR 1.22 (1.07-1.39)	OUI	OUI

En gras, les résultats statistiquement significatifs.



3.2.7. Les hypothèses physiopathologiques

3.2.7.1. Pharmacologie

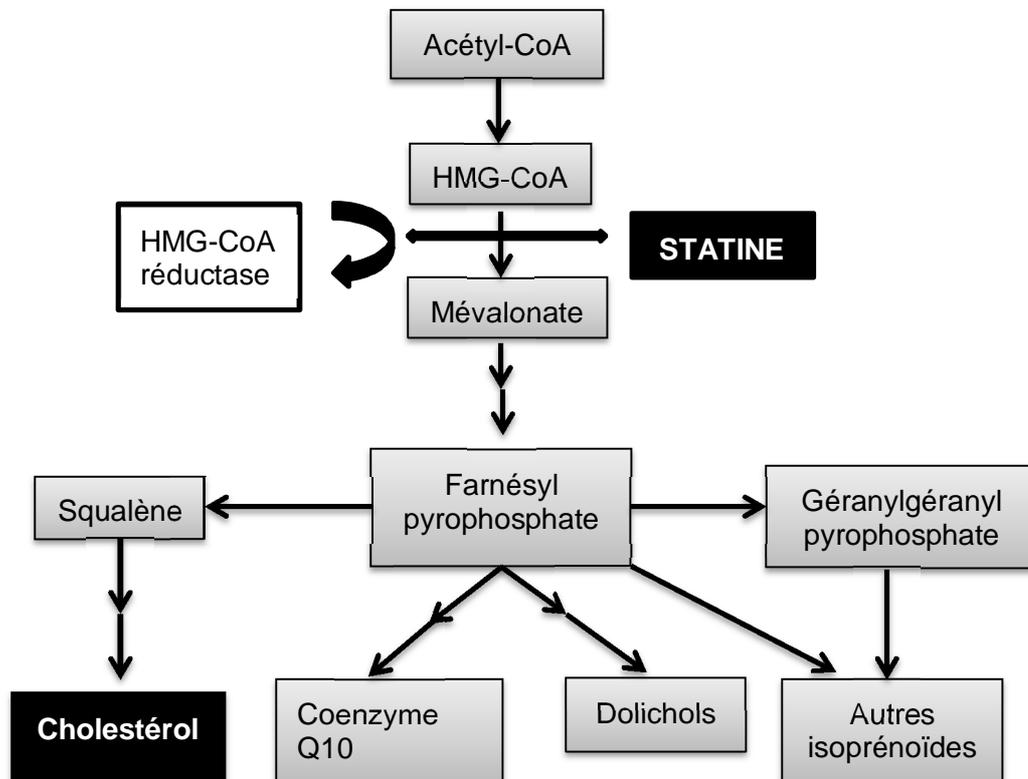
3.2.7.1.1. Cholestérol et statines

Le cholestérol de l'organisme a deux origines. Une part minoritaire provient de l'alimentation, tandis que la plus grande part est synthétisée directement par l'organisme. Toutes les cellules sont capables de synthétiser du cholestérol, mais c'est le foie qui est l'organe central du métabolisme du cholestérol pour deux raisons [82].

- La première est qu'il est le lieu principal de synthèse du cholestérol dans l'organisme.
- La seconde est qu'il est le seul organe à posséder la machinerie enzymatique pour évacuer le cholestérol, qui se fait par la bile. Ainsi c'est le foie qui organise le transport et l'évacuation du cholestérol par l'intermédiaire des lipoprotéines circulantes qu'il synthétise (LDL et HDL en particulier qui transporte du cholestérol).

Les statines sont des inhibitrices compétitives et réversibles de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl Coenzyme-A (HMG-CoA) réductase. Cet enzyme est indispensable à la synthèse du cholestérol mais pas uniquement [83]. La synthèse du cholestérol emprunte la voie du mévalonate, qui aboutit à la synthèse de cholestérol, mais assure également la synthèse d'autres molécules, en particulier les isoprénoïdes. Les statines n'inhibent pas la synthèse du cholestérol sélectivement, mais toute la voie du mévalonate (voir figure 7).

Figure 7 – La voie du mévalonate, adaptée d'après Sirtori [84] et Brault et al. [85]



Le cholestérol assure quatre rôles clés dans l'organisme [86]:

- Il assure la solidité des membranes cellulaires dans sa forme libre [87]
- Il permet l'ancrage de nombreux récepteurs membranaires dans sa forme libre, au niveau de zones très particulières appelées « rafts », où il est présent en grande quantité [87]
- Il permet de transporter un acide gras sous forme de cholestérol estérifié [82]
- Il est le précurseur des hormones stéroïdiennes, et de la vitamine D [82]

En inhibant l'HMG-CoA réductase, les statines diminuent la synthèse hépatique et tissulaire de cholestérol. La diminution du cholestérol intracellulaire provoque une augmentation de la synthèse des LDL-récepteurs, qui fusionnent ensuite avec la membrane plasmique. L'augmentation des LDL-récepteurs membranaires permet une plus grande captation des LDL circulantes, qui sont ensuite dégradées à l'intérieur de la cellule pour

subvenir aux besoins en cholestérol. La découverte de ces mécanismes est due à Goldstein et Brown, ce qui leur a valu le prix Nobel de médecine en 1985 [88]. Cette captation-intériorisation des LDL entraîne une baisse des LDL circulantes, et donc du LDL-cholestérol sanguin. Ce dernier correspond au taux de cholestérol estérifié contenu dans les LDL, ces dernières contenant également des triglycérides, des phospholipides, du cholestérol libre, et une apolipoprotéine B100 [82].

3.2.7.1.2. Statines hydrophiles et lipophiles

Les statines peuvent donc inhiber la synthèse du cholestérol dans tous les tissus, si celles-ci traversent la membrane plasmique des cellules. D'où l'importance du niveau de lipophilie de chaque statine. Les statines sont toutes lipophiles, sauf deux qui sont hydrophiles. Il s'agit de la rosuvastatine et surtout de la pravastatine. Cette dernière est la plus hydrophile de toutes les statines [83] [84]. Cette propriété lui confère une hépatoselectivité supérieure aux statines lipophiles qui peuvent diffuser librement à travers la bicouche lipidique des membranes cellulaires, et donc inhiber la synthèse de cholestérol dans de nombreux tissus. Cependant les statines hydrophiles agissent également sur les tissus périphériques, mais nécessitent pour cela l'action de protéines transporteuses membranaires ce qui en limiterait la diffusion, contrairement aux statines lipophiles. Du fait de son hydrophilie moyenne, la rosuvastatine serait dans une position intermédiaire, bénéficiant des deux types de transports [83] [84]. Cette caractéristique pourrait jouer un rôle dans la fréquence des effets secondaires, une partie de l'effet diabétogène supérieur des statines lipophiles et de la rosuvastatine, par rapport à la pravastatine, pourrait venir de cette caractéristique [52] [85] [89]. Les études expérimentales ont pu montrer que la pravastatine possédait un effet sur le métabolisme glucidique moins négatif, neutre, ou même parfois positif [43]. Cela a pu être confirmé par certains ECR [22] et des méta-analyses considérant la pravastatine seule [3] [65] [68].

En revanche les études de pharmaco-épidémiologie sont beaucoup plus ambiguës concernant la pravastatine (voir 3.2.4), ce qui interroge sur l'effet diabétogène de cette statine en population générale.

La pravastatine présente également l'avantage de ne pas passer la barrière hémato-méningée contrairement aux autres statines [84].

3.2.7.2. Les interactions supposées des statines avec le métabolisme glucidique

La première synthèse effectuée sur ce sujet a été réalisée par Sampson et al. en 2011 [52]. Elle a été complétée depuis par d'autres équipes [89] [90] [91] [92] [93], et très récemment par Brault et al [85].

Les statines modifient le métabolisme glucidique en perturbant directement le fonctionnement des cellules β du pancréas, et en augmentant l'insulino-résistance des tissus, en particulier hépatiques, musculaires et adipeux. Il s'agit d'ailleurs des deux mécanismes principaux à l'œuvre dans la physiopathologie du DT2 avec ou sans statines [94] [95]. La part de chaque composante est débattue. En ce qui concerne les statines, Bellia et al. ont avancé que leur effet diabétogène proviendrait principalement d'une détérioration de la sécrétion d'insuline par les cellules β [96].

3.2.7.2.1. Les perturbations des cellules β des îlots de Langerhans

➤ Diminution de la sécrétion d'insuline

- 1) Le glucose pénètre dans la cellule β de Langerhans par le transporteur GLUT2. Il est ensuite phosphorylé par la glucokinase aboutissant à une cascade de réactions biochimiques: fermetures de canaux potassiques ATP-dépendants, puis dépolarisation de la membrane cellulaire, entraînant une libération de calcium par les canaux calciques cytosoliques de type-L, provoquant la sécrétion d'insuline par libération des granules, qui fusionnent avec la membrane plasmique. Les statines pourraient inhiber directement ce signal calcique dépendant du glucose [23] [97] [98]. La glucokinase, enzyme du métabolisme glucidique intracellulaire, est inhibée par la présence en abondance de LDL dérivées du plasma, résultant de l'inhibition de la synthèse de cholestérol intracellulaire [99] [100]. Ainsi le signal calcique induit par le glucose est également perturbé par ce biais.
- 2) L'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les statines provoque une baisse de la sécrétion de Coenzyme Q10 (ou ubiquinone), (voir figure 7), qui est un facteur essentiel dans le transfert d'électrons au niveau des mitochondries. Ce déficit en Coenzyme Q10 aboutit à une réduction de la synthèse d'ATP entraînant une diminution de la sécrétion d'insuline des cellules β [101] [102]. Cette perturbation mitochondriale pourrait également provoquer l'apoptose des cellules β [101].

➤ Inflammation/apoptose des cellules β

- 1) L'augmentation de l'internalisation des LDL plasmatiques, augmente la concentration intracellulaire de LDL. Cependant le sort des LDL et du cholestérol provenant du plasma est différent de celui qui est directement synthétisé par la cellule. Il serait oxydé, provoquant une cascade de réactions inflammatoires compromettant les fonctions et l'intégrité des cellules, réduisant la sécrétion d'insuline [103] [104] [105] [106].
- 2) De plus la présence de cytokines pro-inflammatoires dans les cellules β , induirait une surproduction d'oxyde-nitrique pouvant aboutir à l'apoptose des cellules β , par l'activation de la calpine (protéase dépendante du calcium) [107] [108]. Cependant les statines exerceraient un effet protecteur sur l'endothélium, en régulant justement la production d'oxyde nitrique, qui est un médiateur important de la fonction endothéliale [109] [110] [111]. L'augmentation des HDL circulantes et la baisse des LDL pourraient également avoir des effets positifs contre l'induction de l'apoptose des cellules β [112] [113] [114]. Au total l'effet pro-apoptotique de cette voie est incertain, et ces différents mécanismes intriqués pourraient expliquer pour une part que les statines puissent avoir des effets ambigus sur le métabolisme glucidique.

➤ Cas des populations âgées

Les cellules β représentent seulement 2% de la masse totale du pancréas. Lors d'une insulino-résistance, la sécrétion d'insuline peut augmenter jusqu'à 10 fois, avec une augmentation de seulement 50% du nombre de cellules β [95]. En vieillissant la néogénèse et la prolifération des cellules β du pancréas diminueraient d'environ 0.5% par an [115]. Cela pourrait expliquer en partie la plus grande sensibilité des personnes âgées, à l'effet diabétogène des statines.

3.2.7.2.2. L'augmentation de l'insulino-résistance périphérique

➤ Le muscle squelettique

Il serait le lieu principal de l'assimilation et de stockage du glucose post-prandial (environ 80%), et l'insulino-résistance des myocytes pourrait être la cause première de la majorité des DT2 [94]. Les statines pourraient augmenter cette insulino-résistance par plusieurs voies.

- 1) Premièrement par l'intermédiaire du transporteur du glucose GLUT 4. Ce transporteur est responsable du passage du glucose à l'intérieur de la cellule. Sa présence au niveau de la membrane plasmique dépend d'un récepteur à l'insuline, dont l'activation va entraîner le passage de GLUT4 de son lieu de stockage intracellulaire, vers la membrane plasmique, afin de laisser pénétrer le glucose [116]. Les statines entraîneraient une diminution de l'expression de GLUT4 au niveau des myocytes, en raison de la diminution de la synthèse des isoprénoïdes [16] [117]. Notamment par la diminution de la synthèse des dolichols, qui appartiennent aux isoprénoïdes, dont le rôle est nécessaire à l'activation des récepteurs à l'insuline membranaire [118]. Ainsi le glucose pénètre moins dans les cellules musculaires et la glycémie reste plus élevée. Ce phénomène pourrait être aggravé chez les patients âgés, chez qui les transporteurs GLUT4 sont moins nombreux que chez les sujets plus jeunes [116].
- 2) Deuxièmement les perturbations mitochondriales résultant de la diminution de synthèse du Coenzyme Q10, décrites pour les cellules β , toucheraient particulièrement les cellules musculaires en diminuant la production d'ATP. Ces effets musculaires ont notamment pu être mis en évidence avec la simvastatine [119] [120] [121] [122]. C'est par ce biais que les statines pourraient provoquer perte d'énergie, diminution d'endurance, et fatigue entraînant une baisse des performances musculaires générales, et donc une diminution de l'activité physique favorisant l'apparition ou le déséquilibre des DT2 [78] [123] [124] [125] [126] [127] [128]. Ces effets secondaires seraient plus fréquents chez les femmes [18].
- 3) Troisièmement les statines peuvent induire des effets secondaires musculaires, en particulier des myalgies, qui seraient plus fréquentes en population réelle que ce qui avait été constaté dans les ECR [129] [130]. De plus les statines entraîneraient des lésions au niveau des muscles squelettiques, et cela chez la majorité des patients même en l'absence de symptômes décelables par le patient [131]. Ces effets musculaires exacerberaient la diminution des performances physiques.

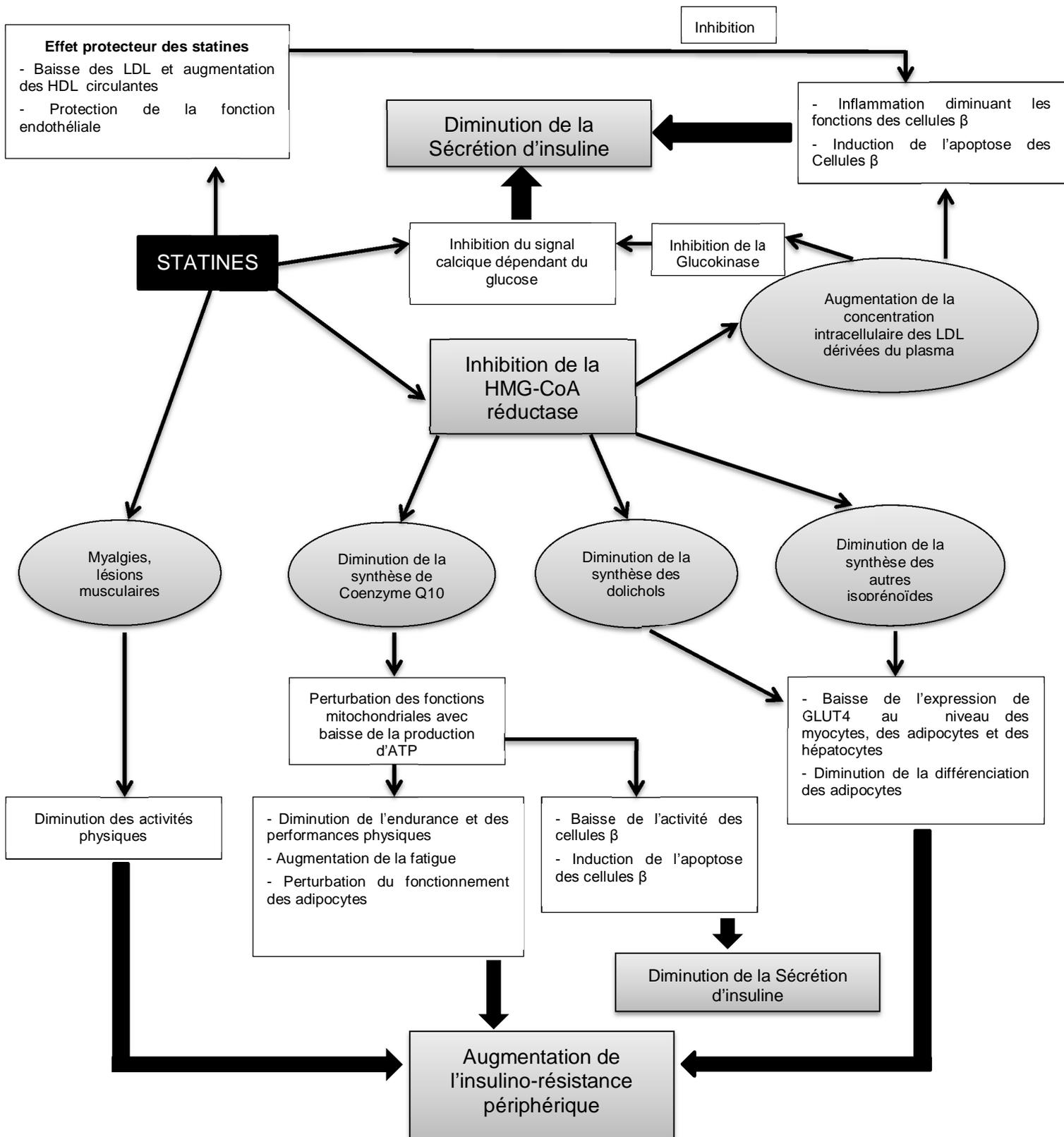
4) Enfin chez les personnes âgées, les capacités des muscles squelettiques ainsi que leur masse diminuent [132]. Ce processus physiologique pourrait être aggravé par les effets musculaires des statines, majorant ainsi le risque de DT2 dans cette population [133].

➤ Les tissus adipeux et hépatique

- 1) Comme pour le muscle squelettique, les statines entraîneraient également une diminution de l'expression des transporteurs GLUT4 au niveau des adipocytes et des hépatocytes. Celle-ci proviendrait de la diminution de la synthèse des dolichols et des isoprénoïdes. Le manque d'isoprénoïdes entraînerait en sus une perturbation de la maturation des adipocytes. Ces deux phénomènes augmenteraient l'insulino-résistance du tissu adipeux [16] [118] [134]. Ceci pourrait contribuer à augmenter l'insulino-résistance de l'organisme dans son ensemble [117] [135].
- 2) La diminution de la synthèse de Coenzyme Q10 induite par les statines peut affecter tous les tissus. La diminution de l'ATP disponible, du fait des dysfonctions mitochondriales, provoquerait des perturbations du fonctionnement du tissu adipeux, qui pourraient augmenter l'insulino-résistance [136].

3.2.7.3. Schéma synthétique hypothétique des mécanismes suspectés

Figure 8 – L'action supposée des statines sur le métabolisme glucidique



3.3. L'analyse des résumés des caractéristiques du produit

3.3.1. Présentation

Les modifications imposées concernent la notice et le RCP. Lorsque les modifications avaient été apportées, elles l'avaient été dans le RCP et dans la notice du produit. Lorsque les modifications n'avaient pas été effectuées dans le RCP, elles n'avaient pas été effectuées dans la notice non plus. Nous n'avons pas constaté d'exception à cette règle.

Nous avons inclus 222 génériques sur 227 dans notre analyse (cinq exclusions car les dates de mise à jour n'étaient pas disponibles, et qu'il n'y avait ni RCP ni notice : deux à base d'atorvastatine, deux à base de pravastatine, un à base de fluvastatine).

Nous avons inclus 33 princeps sur 34 (une exclusion concernant l'atorvastatine car la date de mise à jour n'était pas disponible, et qu'il n'y avait ni RCP ni notice).

Un tableau détaillé est reproduit en annexe 5 avec tous les résultats disponibles sur le site de l'ANSM pour chaque statine, à la date du 28 avril 2014.

Le texte est commun pour toutes les firmes pharmaceutiques, génériques et princeps compris (voir en annexe 3).

- La modification rédigée pour le RCP était composée de deux parties, chacune insérée à un emplacement précis (voir en annexe 3).
 - La première partie se situe à la fin du chapitre 4.4 du RCP, concernant les mises en garde/précaution d'emploi, et son contenu est le suivant :

« Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales. »

- La seconde partie se situe à la fin du chapitre 4.8 du RCP, concernant les effets indésirables, après le sous-titre investigations. Son contenu est le suivant :

« Diabète de type 2 : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle). »
- La modification rédigée pour la notice est composée de deux parties, chacune insérée à un emplacement précis (voir annexe 3).
 - La première partie se situe dans le chapitre 2 de la notice, à la fin du sous-chapitre intitulé Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales. Son contenu est le suivant :

« Au cours de votre traitement avec ce médicament, si vous êtes diabétique ou si vous présentez un risque de survenue d'un diabète, vous serez suivi attentivement par votre médecin. Vous pouvez débiter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée. »
 - La seconde partie se situe dans le chapitre 4 de la notice, à la fin du sous-chapitre intitulé Effets indésirables éventuels rapportés avec certaines statines (médicaments du même type). Son contenu est le suivant :

« Diabète : vous pouvez débiter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée. Vous serez suivi attentivement par votre médecin au cours de votre traitement avec ce médicament. »

3.3.2. Atorvastatine

Pour cette molécule le risque d'hyperglycémie était déjà connu. Il était présent dans le RCP et la notice, dans le chapitre effets indésirables. Il était considéré comme fréquent, mais aucune mention d'un effet diabéto-gène n'était précisée. De ce fait l'ensemble des modifications ont été apportées à cette statine dans la notice et le RCP/notices.

Pour l'atorvastatine 77 formes génériques ont été incluses dont 56 RCP/notices étaient à jour, soit 73%.

Pour la forme princeps, huit présentations différentes ont été incluses. Elles proviennent toutes de la même firme pharmaceutique, qui présentait ce produit seul en quatre posologies (10, 20, 40, ou 80 mg), ou en association avec de l'amlopidine selon deux posologies (5 mg / 10 mg et 10 mg / 10 mg). Il existait deux RCP/notices différents pour les princeps seuls de 10 et 20 mg, ce qui porte le total des RCP/notices à huit, qui étaient tous à jour, soit 100%.

Sur l'ensemble des formes princeps et génériques de l'atorvastatine, 64 RCP/notices étaient à jour sur 85, soit 75%.

3.3.3. Fluvastatine

Pour la fluvastatine 34 formes génériques ont été incluses, dont 25 RCP/notices étaient à jour soit 74%.

Pour la forme princeps, six présentations différentes ont été incluses. Deux firmes pharmaceutiques différentes commercialisaient ce produit seul, chacun en trois posologies différentes (20 mg, 40 mg, et LP 80 mg). Sur les six RCP/notices, trois étaient à jour, soit 50%.

Sur l'ensemble des formes princeps et génériques contenant de la fluvastatine, 28 RCP/notices étaient à jour sur 40, soit 70%.

3.3.4. Pravastatine

Pour la pravastatine 55 formes génériques ont été incluses, pour lesquelles 27 RCP/notices étaient à jour, soit 49%.

Pour la forme princeps sept présentations différentes ont été incluses. Une firme pharmaceutique commercialisait ce produit seul en trois posologies différentes (10 mg, 20 mg, et 40 mg), ou en association à 40 mg avec 81 mg d'aspirine. Une deuxième firme commercialisait ce produit seul en trois posologies différentes (10 mg, 20 mg, et 40 mg). Sur les sept RCP/notices aucun n'était à jour, soit 0%.

Sur l'ensemble des formes princeps et génériques contenant de la pravastatine 27 RCP étaient à jour sur 62, soit 44%.

3.3.5. Rosuvastatine

Le risque de diabète était déjà connu pour cette statine et mentionné dans la partie *effets indésirables* du RCP et de la notice. Il était considéré comme fréquent. De ce fait seules les premières parties du texte harmonisé destinées respectivement au chapitre *mises en garde/précaution d'emploi* pour le RCP et *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales* pour la notice, ont été insérées.

Cette statine était la seule non génériquée, trois spécialités étaient commercialisées par la même firme pharmaceutique. Tous les RCP/notices étaient à jour, soit 100%.

3.3.6. Simvastatine

Pour la simvastatine 56 formes génériquées ont été incluses, pour 11 RCP/notices étaient à jour, soit 20%.

Pour la forme princeps, neuf présentations différentes ont été incluses. Une firme pharmaceutique commercialisait la simvastatine seule (5 mg, 20 mg, 40 mg) ou associée avec l'ézitimibe mais sous deux noms différents de deux posologies chacune (10 / 20 mg ou 10 / 40 mg). Ce qui faisait un total de sept présentations pour cette firme. Une deuxième firme commercialisait la simvastatine seule (20 ou 40 mg). Aucun des neuf RCP/notices n'était à jour, soit 0%.

Sur l'ensemble des formes princeps et génériquées contenant de la simvastatine, 11 RCP/notices étaient à jour sur 65, soit 17%.

3.3.7. Tableau récapitulatif de l'analyse des RCP et des notices

Tableau 4 - Tableau récapitulatif des RCP et des notices à jour concernant l'effet diabétogène des statines, par rapport au nombre total des RCP et des notices disponibles au 28/4/2014, sur le site de l'ANSM : nombres absolus et pourcentages

	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine	Total
Princeps	8/8, 100%	3/6, 50%	0/7, 0%	3/3, 100%	0/9, 0%	14/33, 42%
Génériques	56/77, 73%	25/34, 74%	27/55, 49%	-	11/56, 20%	119/222, 54%
Ensemble	64/85, 75%	28/40, 70%	27/62, 44%	3/3, 100%	11/65, 17%	133/255, 52%



Ainsi au 28 avril 2014, soit 25 mois après l'alerte de l'EMA du 10 janvier 2012 réactualisée le 22 mars 2012 imposant une modification des RCP et des notices, près d'un RCP et d'une notice sur deux ne sont pas à jour sur le site de l'ANSM.

4. DISCUSSION



4.1. Atouts et limites

4.1.1. Atouts

Il s'agit d'une recherche sur un sujet d'actualité, dont les inconnues sont nombreuses, mais qui met en contact le praticien de terrain avec les données de la science les plus actuelles. Par souci de transparence, nous avons publié en annexe les messages que nous avons adressés au CRPV. Ils témoignent de notre proactivité sur le sujet. Par exemple pour la première déclaration nous nous appuyons sur un article qui a été publié 15 jours auparavant (voir annexe 2).

Cette étude a été rendue possible parce que le Dr Nicot, ancien chargé de mission pour l'évaluation des pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé, s'est inscrit depuis 20 ans dans une démarche d'amélioration de sa pratique. Ce qui implique :

- l'exhaustivité des dossiers médicaux,
- une remise en question permanente de sa pratique au regard des données scientifiques,
- une lecture régulière des publications scientifiques y compris internationales,
- enfin, une attitude à la fois réactive et proactive tirée de l'enseignement de la démarche effectuée par le Dr Frachon dans les notifications de valvulopathies sous benfluorex [137].

Ce travail a pu être entrepris grâce à la présence d'un interne en médecine générale au cabinet régulièrement, pendant 1 an.

Cette étude met aussi en évidence le rôle de pharmacovigilant des médecins généralistes.

Les critères utilisés pour l'inclusion, et en particulier la nécessité d'obtenir une baisse d'Hba1c à l'arrêt ou à la baisse de la statine, sont des critères durs permettant, nous le pensons, d'éviter des sur-déclarations. D'autant que nous ne savons pas, au regard de la littérature, si ce critère est réellement reproductible sur une large population. Cependant les notifications de cas possèdent le niveau de preuves le plus faible.

Enfin il s'agit de la première revue de la littérature sur ce sujet rédigée en langue française.

4.1.2. Limites

Pour la déclaration des cas, le biais de sélection est évident. Il s'agit d'une patientèle non représentative de la population générale. C'est une patientèle de milieu urbain, et la prescription de statines est effectuée uniquement chez des patients à hauts risques en prévention primaire, ou en prévention secondaire, sur une période de 10 ans.

Les données ont été récupérées grâce à l'exhaustivité des dossiers, cependant un biais de recueil n'est pas impossible.

L'étude au cas par cas est intéressante lorsqu'une nouvelle pathologie est découverte, mais elle atteint vite ses limites. Pour pouvoir évaluer le risque une étude en population générale est indispensable.

Concernant la revue générale, il ne s'agit pas d'une revue systématique à proprement parler, puisque nous n'avons utilisé qu'un seul moteur de recherche, PubMed. Cependant de nombreuses références supplémentaires ont été incluses à partir de la bibliographie des articles sélectionnés.

Ceux-ci n'ont pas été analysés par deux lecteurs en aveugle. Il y a donc un biais de sélection, cependant celui-ci est minoré par le nombre important de méta-analyses et de revues systématiques disponibles sur le sujet, réalisées par diverses équipes. Une revue systématique aurait été impossible à entreprendre dans ce travail, car nous ne disposions pas des capacités humaines et financières nécessaires. Elle aurait été inutile car ce travail a déjà été réalisé par plusieurs équipes au niveau international.

Nous observons qu'en mars 2014 il existait un consensus sur ce sujet au sein de la communauté scientifique internationale.

4.2. Les cas de pharmacovigilance

A partir de trois essais cliniques contrôlés et randomisés, Waters et al. ont déterminé quatre facteurs prédictifs d'un NOD, pour l'atorvastatine [5].

Ces quatre facteurs de risques sont :

- Une glycémie à jeun > 5.6 mmol/L (1.00 g/L).
- Des triglycérides sanguins à jeun > 1.7 mmol/L (1.50 g/L).
- Un Index de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m².
- Un antécédent d'hypertension artérielle (aHTA).

Lorsque ces quatre facteurs sont présents simultanément, les auteurs ont retrouvé un risque de nouveaux diabètes (induits ou non par les statines) de 25%, contre 2% lorsqu'ils sont tous absents. De plus le risque de NOD sous statines devient particulièrement significatif à partir de trois facteurs cumulés [5]. Ces données ne sont pas réellement surprenantes et nous constatons que le risque de NOD est plus élevé pour les patients qui présentaient déjà un risque important de développer un DT2 [59] [60] [61]. Cette corrélation, parfaitement cohérente sur le plan physiopathologique, a probablement joué un rôle dans le retard pris concernant la découverte de cet effet diabéto-gène des statines.

Il existe trois autres facteurs de NOD sous statines qui doivent être pris en considération. Les patients d'origine asiatique [5] [24] [73] [89] et les femmes [24] [71] [89] ont un risque plus élevé. Les patients âgés ont également un risque plus élevé de NOD sous statines [3] [24] [89]. L'âge limite n'est pas clairement défini. Cependant, à partir de leur méta-analyse, Sattar et al. notent que le risque de NOD est plus important dans les essais incluant des patients dont la moyenne d'âge est la plus élevée, en particulier dans la tranche des 70-82 ans [3]. Ainsi il paraît raisonnable, à partir de ces données et de la physiologie du vieillissement du pancréas [115], de considérer que le risque de NOD sous statines augmente pour un âge > 70 ans.

Il existe donc sept facteurs prédictifs de NOD sous statines, qui sont en fait similaires aux facteurs de risque de DT2 sans statine [59] [60] [61].

A ces facteurs prédictifs s'ajoute le risque potentiel des traitements associés chez nos quatre patients. En effet, comme c'est le cas dans la plupart des ECR, que les patients soient en prévention primaire ou secondaire, ils bénéficient d'autres traitements cardio-vasculaires qui peuvent avoir un effet sur le métabolisme glucidique. Il est donc important de prendre en compte ces effets, qui pourraient potentialiser l'effet diabétogène des statines, et qui expliqueraient une partie du risque « antécédent d'HTA » observé par Waters et al. [5].

Les **béta-bloquants** (BB) et les **diurétiques thiazidiques** (TZ) sont associés à un sur-risque de DT2 [138] [139] [140] [141] [142] [143]. Tandis que les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (IEC), les **antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2** (ARA2), et les **inhibiteurs calciques** (IC) auraient un effet neutre voire protecteur [140] [141] [142].

Enfin, il faut rappeler que les statines n'auraient pas toutes le même potentiel diabétogène. La pravastatine serait celle qui aurait le potentiel diabétogène le plus faible, tandis que l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine seraient les plus diabétogènes [18]. Cependant, certaines données sont contradictoires (voir revue de la littérature en 3.2).

Nous pouvons d'ores et déjà réduire nos facteurs prédictifs à cinq puisque dans les quatre cas suivants, il s'agit uniquement d'hommes caucasiens. Les facteurs prédictifs de NOD seront résumés dans un tableau pour chaque patient.

4.2.1. Le cas de Mr A. : simvastatine en prévention secondaire (août 2012)

Figure 9 - Evolution de l'Hba1c de Mr A. dans le temps

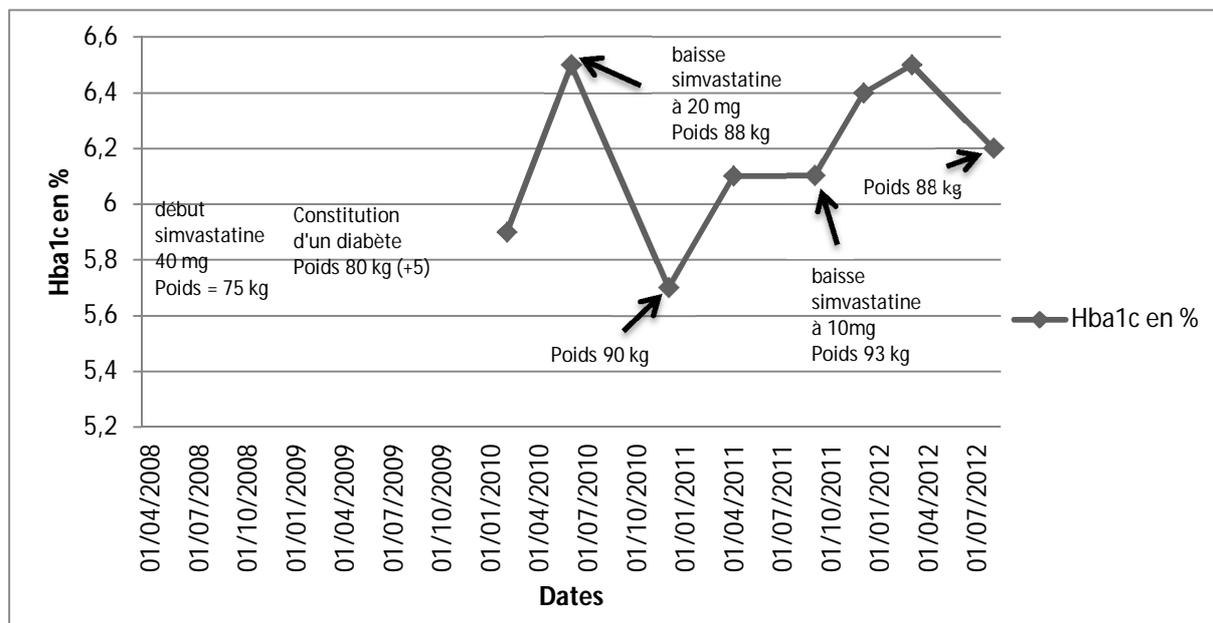


Tableau 5 - Facteurs prédictifs de NOD de Mr A. à l'introduction de la simvastatine

glycémie à jeun (en mg/L)	triglycéridémie à jeun (en g/L)	IMC (en kg/m ²)	aHTA	âge
0.90	1.65	29	NON	55 ans

Le patient possédait un facteur prédictif de NOD, des TG > 1.50 g/L, ce qui constitue un risque faible de NOD sous statines. Il prenait également deux traitements pouvant influencer sur le métabolisme du glucose, le métoprolol potentiellement diabétogène, et le péridopril plutôt neutre ou protecteur. Tous les traitements ont été débutés en même temps.

L'évolution du poids est particulièrement importante chez Mr A., puisqu'il prendra jusqu'à 18 kg en septembre 2011. Les myalgies ont été récurrentes depuis octobre 2008, pouvant expliquer une partie de la prise de poids par une diminution de l'activité physique. Ces deux

phénomènes peuvent entraîner une augmentation de l'insulino-résistance des fibres musculaires squelettiques, lieu de stockage principal (environ 80%) du glucose post-prandial [94]. Cependant, les statines pourraient également entraîner une fatigabilité musculaire par perturbation de la fonction mitochondriale, pouvant renforcer la prise de poids et l'insulino-résistance [78] [124] [125]. Cela a pu être démontré notamment pour la simvastatine [119] [122].

L'endurance et la résistance physique sont primordiales dans la prévention et le traitement du DT2 chez les hommes comme chez les femmes [30] [126] [127] [128].

Le rôle de la simvastatine dans l'apparition du DT2 puis de son déséquilibre est plausible, même si ce traitement n'est pas le seul facteur causal. Les rôles de l'obésité et du métoprolol dans la physiopathologie ne doivent pas être négligés.

Lorsque la simvastatine est baissée une première fois de 40 à 20 mg en juin 2010, le patient a déjà pris 13 kg, l'Hba1c est à 6.5%.

L'évolution de l'Hba1c est surprenante. En 6 mois, celle-ci va redescendre à 5.7%, alors que le patient continue à prendre du poids (+2 kg). Nous pouvons supposer que bien qu'elles soient toujours présentes, la diminution des myalgies aurait permis au patient d'augmenter son activité physique permettant ainsi de mieux contrôler son DT2. En revanche, la prise de poids concomitante semble peu compatible avec cette explication (le patient avait stoppé son tabagisme 3 ans avant), ou du moins il apparaît que cette dernière ne soit pas suffisante. Le métoprolol et le périndopril n'ayant pas été modifiés durant toute la période, il semble possible d'attribuer une partie de cette baisse d'Hba1c à un effet intrinsèquement diabétogène de la simvastatine, dont une part serait ici réversible à l'arrêt. En faveur de cette hypothèse s'ajoute le fait que la simvastatine serait l'une des statines plus diabétogènes [18] [43].

Le patient continue à prendre du poids jusqu'à atteindre 93 kg en septembre 2011, avec une Hba1c qui remonte à 6.1%. A ce moment le patient présente de nouveau des myalgies avec des CPK élevées, aboutissant à une deuxième baisse de la simvastatine de 20 à 10 mg.

La baisse d'Hba1c constatée lors de la première diminution ne s'est pas reproduite. Au contraire nous pouvons observer une augmentation de l'Hba1c qui atteint de nouveau 6.5% en mars 2012. Cette absence d'amélioration lors de cette seconde diminution posologique n'est pas en faveur d'un effet direct de la simvastatine.

Six mois plus tard le patient a perdu 5 kg et de façon cohérente, l'Hba1c est redescendue à 6.2%.

Il est probable que cette perte de poids puisse être mise sur le compte d'une meilleure dépense musculaire du fait de la diminution des myalgies. Mais il n'est pas impossible que la diminution de la statine ait pu permettre une baisse de la fatigabilité musculaire, ainsi qu'une reprise de l'activité mitochondriale normale [78] [119] [123].

4.2.2. Le cas de Mr B. : atorvastatine en prévention secondaire (octobre 2012)

Figure 10 - Evolution de l'Hba1c de Mr B. dans le temps

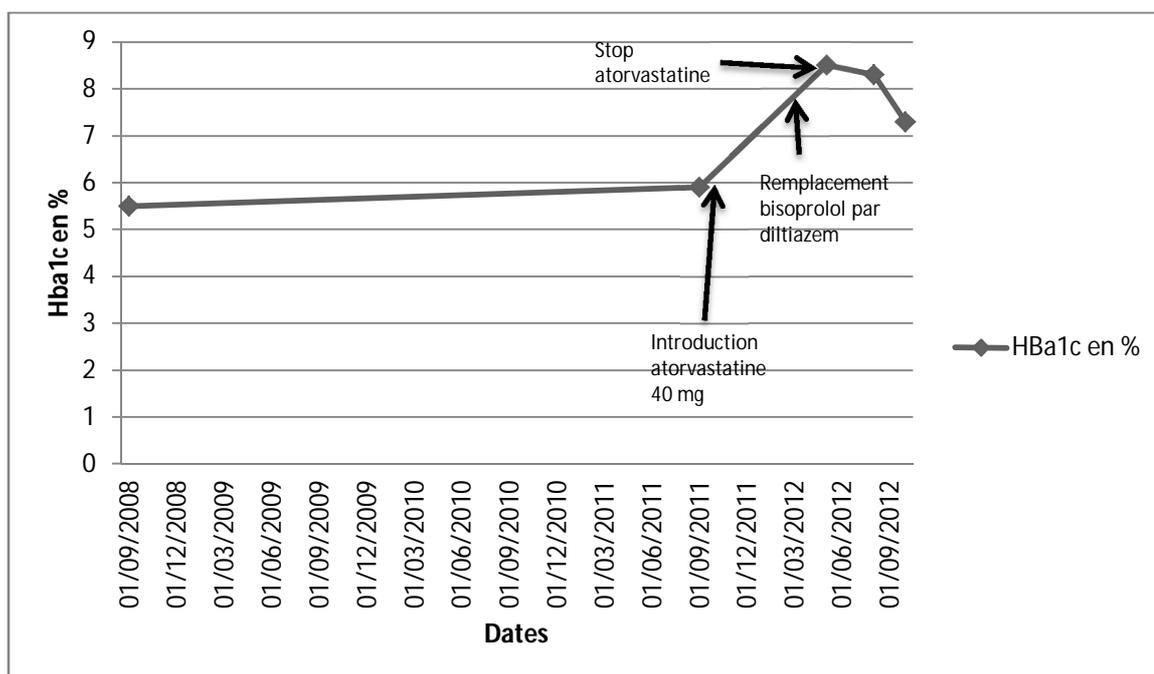


Tableau 6 – Facteurs prédictifs de NOD de Mr B. à l'introduction de l'atorvastatine

glycémie à jeun (en g/L)	triglycéridémie à jeun (en g/L)	IMC (en kg/m ²)	aHTA	âge
1.35	1.52	28.6	NON	67 ans

Au moment de l'introduction de l'atorvastatine, en novembre 2011, le patient possédait deux facteurs prédictifs : une glycémie à jeun > 1.00 g/L et une triglycéridémie à jeun > 1.50 g/L. Nous pouvons même constater que Mr B. avait un DT2 constitué, dès septembre 2011

(glycémie à 1.41 g/L en septembre 2011 puis 1.35g/G 15 jours après), son Hba1c étant à 5.9%. En même temps que l'introduction de la statine, le patient se voit également prescrire du bisoprolol 5 mg/j, dont l'effet diabétogène est décrit.

Rappelons que ce patient a bénéficié d'une angioplastie avec stent nu sur la 2^{ème} latérale en décembre 2011, ce qui permettra une amélioration de son angor d'effort. La reprise de son activité physique habituelle après cette intervention, et notamment la natation, explique probablement l'amélioration de l'équilibre glycémique du DT2 : passage de la glycémie à jeun de 1.35g/L à 0.85 g/L en janvier 2012, soit 25 jours après la coronarographie. Et cela alors que deux traitements potentiellement diabétogènes ont été introduits 45 jours avant : le bisoprolol et l'atorvastatine.

Dès la fin janvier 2012, le patient se plaint de douleurs diffuses et d'une dyspnée, qui entraîneront de multiples explorations négatives. Ces symptômes disparaîtront lorsque le patient arrêtera de lui-même la statine.

L'imputabilité de l'atorvastatine dans la dyspnée et les douleurs diffuses semble très probable. La disparition complète des symptômes à l'arrêt, puis la reprise des symptômes lors du « test de réintroduction » empirique effectué par le patient renforce cette hypothèse. De plus, ces effets secondaires sont plus fréquents en vie réelle que ce qui avait été constaté pendant les ECR [129] [130].

L'équilibre glycémique s'est amélioré de façon importante en 5 mois, passant de 8.5% à 7.3% d'Hba1c. L'arrêt de l'atorvastatine a pu jouer un rôle non négligeable [145], d'autant qu'elle est considérée dans la littérature comme l'une des statines les plus diabétogènes [7] [9] [18]. Cependant, la reprise de l'activité physique à l'arrêt des symptômes [94] [119] [123] [126], et l'arrêt du bêtabloquant pour l'introduction d'un antagoniste calcique neutre sur le plan diabétogène [141], sont des possibles facteurs de confusion.

4.2.3. Le cas de Mr C. : pravastatine en prévention primaire (octobre 2013)

Figure 11 - Evolution de l'Hba1c de Mr C. dans le temps

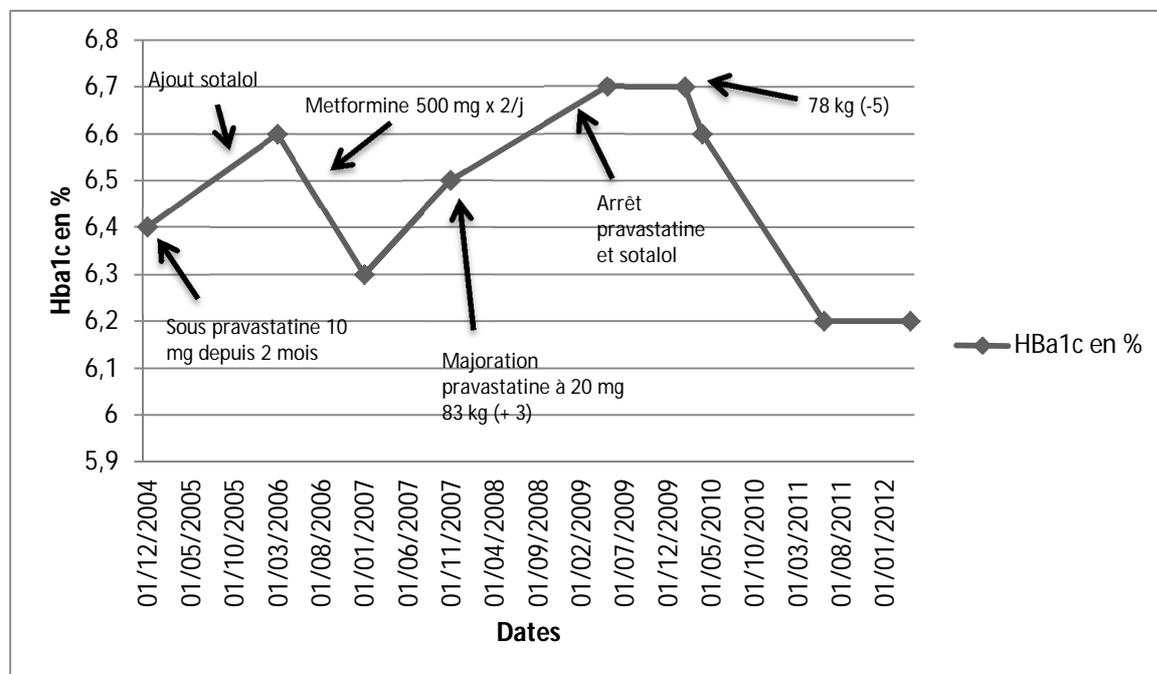


Tableau 7 - Facteurs prédictifs de NOD de Mr C. à l'introduction de la pravastatine

glycémie à jeun (en g/L)	triglycéridémie à jeun (en g/L)	IMC (en kg/m ²)	aHTA	âge
0.97	1.71	28.7	OUI	71ans

Mr C. possédait donc trois facteurs prédictifs sur cinq, l'âge > 70 ans, les TG > 1.50 g/L et l'antécédent d'HTA. Cependant, le traitement était un **ARA2**, plutôt neutre ou positif. Nous étions en prévention primaire. La première Hba1c disponible était à 6.4% deux mois après l'introduction de la pravastatine. L'absence d'Hba1c au moment de l'introduction de la statine ne nous permet pas de savoir si le patient avait déjà un métabolisme glucidique perturbé. Nous savons juste que sa glycémie à jeun était normale un an avant, ce qui n'exclut pas une insulino-résistance antérieure à la prise de statine.

Le patient était sous pravastatine 10 mg depuis huit mois, et sous sotalol (potentiellement diabétogène) depuis trois mois lorsque la metformine est introduite en mai 2006. L'Hba1c est alors à 6.6%. Celle-ci s'améliore pour retomber à 6.3% en janvier 2007 après sept mois de metformine. En novembre 2007 celle-ci remonte à 6.5%, mais cela peut s'expliquer par la prise de 3 kg. C'est à cette date que la pravastatine est majorée à 20 mg/j. La Hba1c suivante n'est pas disponible dans le dossier pendant 17 mois, soit deux mois après l'arrêt de la pravastatine. Cela ne nous permet pas d'avoir un reflet de l'équilibre glycémique juste après l'intensification et juste avant l'arrêt.

En avril 2009, les deux traitements potentiellement diabétogènes sont arrêtés le même jour. La pravastatine est remplacée par de l'ézitimibe et le sotalol par de la flécaïnide.

Nous apprenons également à cette date que le patient souffre de myalgies, ce qui a pu aggraver son équilibre glycémique [119] [123] [126]. A ce moment la glycémie à jeun n'est pas disponible, l'Hba1c est à 6.7%, le poids toujours à 83 kg. Le reste du traitement est inchangé. En février 2010, l'Hba1c est stable à 6.7% mais il a perdu 5 kg depuis l'arrêt de la pravastatine et du sotalol, ce qui peut être mis sur le compte d'une meilleure dépense physique du fait de la disparition des myalgies, d'une meilleure mobilisation énergétique [78] [94] [124], mais aussi de l'efficacité du nouveau traitement anti-arythmique basé sur la flécaïnide puis la digoxine.

En décembre 2010, l'ézitimibe est définitivement arrêté. En juin 2011, l'Hba1c est descendue à 6.2%.

En septembre 2011, un pacemaker est posé suite à la découverte d'un bloc bi-fasciculaire symptomatique. La digoxine est définitivement arrêtée à cette date. Malheureusement, nous n'avons pas de poids disponibles depuis 2010, ce qui ne permet pas d'analyser ce paramètre pendant cette période. La dernière Hba1c est à 6.2% en avril 2012.

L'imputabilité de la pravastatine dans l'apparition de ce DT2 est plausible, d'autant que le patient possède trois facteurs prédictifs. La glycémie à jeun était normale un an avant mais nous n'avions pas d'Hba1c au moment de l'introduction. Toujours est-il que la pravastatine est considérée comme l'une des statines les moins diabétogènes [18] [43], et elle a même été suspectée d'être protectrice sur le plan du DT2 [22]. D'autres publications ont noté un possible effet diabétogène, notamment chez les patients les plus âgés [3] [27]. Le rôle du bêtabloquant est à prendre en compte également, puisqu'il a été stoppé en même temps, ce qui ajoute un facteur de confusion.

L'arrêt de la statine n'a pas entraîné une amélioration de l'équilibre glycémique immédiat, puisque un an après l'Hba1C n'avait pas baissé, bien que le patient ait perdu 5 kg. L'équilibre glycémique ne s'est amélioré qu'après l'arrêt de l'ézitimibe, qui n'a pas d'effet diabétogène intrinsèque connu. Ce traitement peut en revanche entraîner des myalgies, ce qui pourrait expliquer l'amélioration du métabolisme du glucose à son arrêt.

4.2.4. Le cas de Mr D. : atorvastatine en prévention secondaire (octobre 2013)

Figure 12 - Evolution de l'Hba1c de Mr D. dans le temps

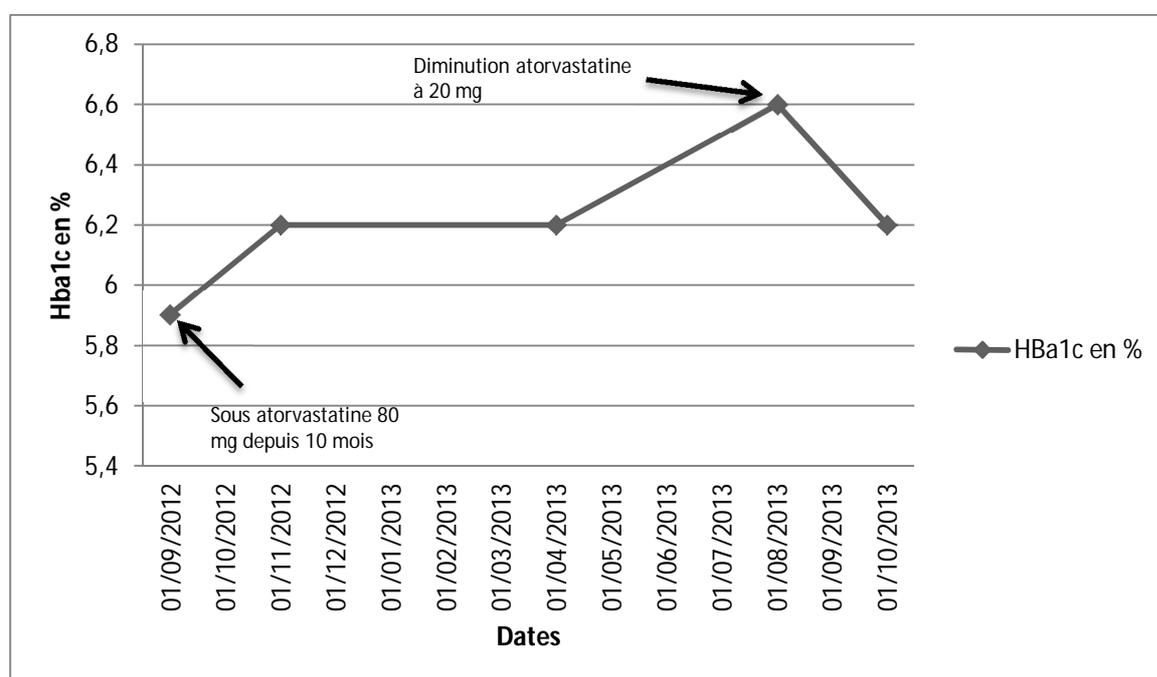


Tableau 8 – Facteurs prédictifs de NOD de Mr D. à l'introduction de l'atorvastatine

glycémie à jeun (en g/L)	triglycéridémie à jeun (en g/L)	IMC (en kg/m ²)	aHTA	âge
0.94	1.34	25.7	NON	71 ans

Mr D. possède un seul facteur prédictif, son âge > 70 ans. L'Hba1c augmentera régulièrement jusqu'à atteindre 6.6% en août 2013, soit environ 20 mois après le début de l'atorvastatine 80 mg. Il n'y a pas d'autre traitement diabétogène associé.

Dans ce cas, l'imputabilité de l'atorvastatine dans l'apparition du DT2 est plausible, la chronologie étant cohérente, et cette statine étant particulièrement diabétogène [18] [24] [145]. D'autant que, contrairement aux autres patients, aucune myalgie ne semble avoir handicapé Mr D. dans la pratique d'activités physiques. Le poids reste également relativement stable sur la période. Ces deux paramètres ne peuvent donc expliquer l'apparition du DT2. La nette diminution de l'Hba1c lors du passage d'une dose intensive d'atorvastatine (80 mg) à une dose plus faible (20 mg) renforce également la plausibilité pharmacologique.

Il est difficile de savoir si l'effet observé dans ce cas est le résultat de la diminution des performances physiques par la perturbation des fonctions mitochondriales [78] [124] [125] [145], entraînant une diminution de l'endurance non perceptible par le patient, une augmentation de l'insulino-résistance [94], ou encore par un effet direct sur les cellules β du pancréas [24] [89].

4.2.5. Synthèse des cas

➤ Discussion de l'utilisation de l'Hba1c.

Conformément à nos critères d'inclusion, nos quatre cas sont compatibles avec un effet diabétogène des statines. Nous avons utilisé l'Hba1c comme marqueur pour le suivi de nos patients. Celle-ci possède l'avantage d'être moins sensible aux variations journalières que la glycémie à jeun (en particulier lors d'un stress ou d'une pathologie intercurrente), et de fournir un reflet de l'équilibre glycémique des 2-3 derniers mois. Elle est également plus facile à utiliser pour l'analyse dans le temps, comme c'est le cas pour nos déclarations, puisqu'elle fournit une moyenne [20]. Par ailleurs, Rajanna et al. considère qu'il s'agit du meilleur marqueur biologique pour étudier les effets des hypolipémiants sur le métabolisme glucidique [146].

Cependant l'Hba1c pourrait avoir des variations individuelles avec une moins bonne corrélation à la glycémie moyenne chez certains patients. Ce serait également le cas pour les patients présentant une anémie, ou une hémoglobinopathie [20].

Moutzouri et al. ont démontré que certaines statines pouvaient augmenter l'insulinémie à jeun, ainsi que l'insulino-résistance sans pour autant modifier ni la glycémie à jeun, ni l'Hba1c [147].

L'Hba1c est donc un marqueur imparfait, l'idéal étant de la coupler avec une mesure de la sécrétion d'insuline et de l'insulino-résistance afin de ne pas passer à côté des modifications infra-cliniques [17] [18] [147]. En revanche, pour notre analyse l'Hba1c était le meilleur compromis.

➤ En ce qui concerne l'analyse des notifications.

Soit le DT2 est apparu plusieurs mois après l'induction du traitement chez des patients qui n'avaient pas de perturbation du métabolisme glucidique connu (Mr A. et Mr D) ; soit le DT2 est apparu chez un patient, qui avait probablement déjà une insulino-résistance dans les mois qui ont suivi l'introduction de la statine (Mr C.) ; soit le DT2 s'est aggravé chez un patient qui venait juste de le déclarer (Mr B.). Chez ces deux derniers patients, la statine a provoqué une augmentation nette de l'Hba1c : après son introduction pour Mr B., ou après sa majoration pour Mr C.

La question de la réversibilité de ces DT2 se pose ici, puisque si l'effet diabétogène fait consensus, nous ne connaissons pas la physiopathologie précise, et en particulier nous ne savons pas si le diabète peut disparaître intégralement, simplement s'améliorer, ou encore être constitué définitivement à l'arrêt du traitement inducteur.

Dans le cas de Mr C., ce n'est qu'un an après l'arrêt de la pravastatine que nous observons une baisse de l'Hba1c. Peut-être que la statine en cause (potentiellement celle qui posséderait l'effet diabétogène intrinsèque le plus faible) et l'âge avancé du patient (76 ans à l'arrêt de la pravastatine) expliquent cette constatation. Le nombre de cellules β du pancréas diminuant avec l'âge, le potentiel de récupération serait alors moindre [115].

Ainsi, nous pourrions supposer que pour les trois autres patients, l'amélioration rapide de l'Hba1c pourrait être mise sur le compte d'un effet direct des statines sur les cellules β du pancréas, en partie réversible à l'arrêt du traitement [24] [89]. Les cas de Mr A., Mr B. et Mr D. plaident en ce sens, mais le suivi de nos cas est trop court pour savoir si cette amélioration serait définitive, ou seulement temporaire.

Dans le cas de Mr C. les données présentées laissent supposer que cet effet transitoire est absent. L'amélioration observée après 1an d'arrêt pourrait être due à l'amélioration de la disponibilité énergétique au niveau musculaire [78] [124] [125], et à une baisse de l'insulino-résistance des adipocytes et des muscles en particulier [24] [119] [123] [126]. L'effet sur le

métabolisme glucidique interviendrait alors à plus long terme, seul l'effet direct sur les cellules β du pancréas aurait des effets immédiats sur l'Hba1c. Dans ce dernier cas, l'intensité de la réversibilité dépendrait du nombre de cellules β disponible, donc de l'âge du patient. Ces réflexions ne constituent bien entendu que des hypothèses de travail, qui pourraient être confirmées ou infirmées par des études à plus grande échelle.

4.3. Synthèse de la revue de la littérature

➤ Les méta-analyses

Les données scientifiques ont beaucoup évolué en une dizaine d'années. En 2001, l'analyse post-hoc de WOSCOPS faisait poser l'hypothèse d'une protection de la pravastatine contre le DT2 [22]. En 2010, la méta-analyse de Sattar et al. publiée dans le Lancet aboutit à la découverte d'un risque diabétogène des statines, qui serait un **effet-classe** [3]. En effet, à partir de données non publiées concernant sept ECR sur treize, elle a permis de mettre en évidence une augmentation du risque statistiquement significative de 9% pour les patients sous statines [3]. Un risque ensuite confirmé par d'autres méta-analyses, reposant pour une part sur les mêmes données [1] [65].

En 2011, un **effet-dose** robuste statistiquement est venu préciser le risque. Preiss et al. ont démontré que les patients sous doses intensives de statines avaient un risque de NOD augmenté significativement de 12% par rapport à ceux sous doses modérées [6] [68].

De ces méta-analyses il ressort que trois statines sont particulièrement diabétogènes : la rosuvastatine, l'atorvastatine et la simvastatine [3] [65] [68]. Il y a peu de données concernant la lovastatine et la fluvastatine. En revanche, la pravastatine a été la plus étudiée et son effet sur le métabolisme glucidique est ambigu. On observe en effet une diminution non significative de 21% du risque de NOD chez les hommes jeunes dans WOSCOPS [22], mais une augmentation significative de 32% chez les patients plus âgés, dont environ la moitié de femmes, dans PROSPER [27]. Ce qui correspond à deux facteurs de risque de NOD [5]. Dans les ECR utilisés par les méta-analyses, les femmes et les personnes de plus de 70 ans sont, de manière générale, sous-représentées. Les résultats sont moins solides pour ces populations.

Avec ces réserves et en se basant sur les méta-analyses, la pravastatine est la statine possédant l'effet diabétogène le plus faible, voire neutre (voir également tableau 3 en 2.2.4) [3] [65] [68]. Cependant, ces données proviennent d'essais cliniques qui n'avaient pas été calibrés pour diagnostiquer un tel effet diabétogène, ce qui en limite la portée, d'autant que

les calculs ont été faits rétrospectivement. De plus, les critères utilisés pour diagnostiquer les DT2 varient d'un essai à l'autre, et le nombre de diabètes est souvent trop faible pour pouvoir effectuer des comparaisons plus fines (âge, sexe, autres facteurs de confusion).

Des études expérimentales de plus petites échelles suggèrent que ces données sont également cohérentes avec les méta-analyses des ECR, et pourraient expliquer l'effet diabétogène des statines [18] [43]. La rosuvastatine, l'atorvastatine et la simvastatine entraînent une augmentation de l'insulino-résistance, à l'inverse de la pravastatine, qui pourrait même améliorer l'insulino-sensibilité [18] [43].

Sur la base des ECR, les patients plus âgés, avec une glycémie à jeun élevée, un IMC > 30 kg/m², des antécédents cardiovasculaires, ou une HTA seraient plus à risque de développer un DT2 sous statines [3] [5] [40]. Tout comme ils sont plus à risque de développer un DT2 en général.

➤ Les études pharmaco-épidémiologies

A la suite de ces publications, plusieurs études de pharmaco-épidémiologie de grande puissance statistique ont été réalisées en population générale (voir tableau 3 en 3.2.4). Elles ont permis d'identifier un **effet-durée d'exposition** [7] [9] [10] [71].

Zaharan et al. [7], et Culver et al. [71] ont également mis en évidence un effet-classe significatif des statines pour leur risque diabétogène, respectivement 20% et 48%, soit plus du double que le risque retrouvé par les méta-analyses (voir 3.2.4). Zaharan et al. [7], et Carter et al. [9] retrouvent des risques cohérents avec les méta-analyses, les statines les plus diabétogènes étant la rosuvastatine, la simvastatine et l'atorvastatine. L'effet de la pravastatine est encore une fois plus ambigu. Alors qu'elle est utilisée comme comparateur par Carter et al. [9], elle posséderait le risque diabétogène le plus élevé chez les femmes ménopausées (augmenté de 61%) [71], ainsi que chez les patients d'origine asiatique (augmenté de 69%) [8]. En revanche pour Zaharan et al. le risque diabétogène n'est pas significatif, mais le nombre de NOD augmente avec la dose et la durée-d'exposition [7]. L'effet-dose avait également pu être mis en évidence par la méta-analyse de Navarese et al. [68], ce qui plaiderait pour un effet diabétogène minime plutôt que neutre de la pravastatine.

Ces résultats contradictoires concernent également les facteurs prédictifs, qui semblent différents en population générale, mis en évidence à partir des ECR. En effet l'IMC serait inversement corrélé au risque de NOD sous statines chez les femmes ménopausées [71], les patients en prévention primaire et secondaire auraient un risque équivalent [9] [66], enfin

les patients jeunes peu à risque de NOD auraient un risque augmenté sous statines [10] [74].

➤ Les hypothèses physiopathologiques

La plausibilité biologique est forte et de nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet des statines sur le métabolisme glucidique. Il s'agirait d'une combinaison entre 2 mécanismes généraux. Une perturbation du fonctionnement des cellules β qui aboutirait à une diminution de la sécrétion d'insuline. Dans le même temps l'insulino-résistance périphérique augmenterait, notamment par la baisse d'énergie disponible pour les tissus musculaires et adipeux (voir figure 8 en 3.2.7.3). Cette physiopathologie complexe reste pour le moment incertaine [47] [85] [89] [90] [91] [92] [93].

➤ Les cas des femmes et des personnes âgées

Dans les ECR utilisés par les méta-analyses, les femmes et les personnes âgées sont sous-représentées, respectivement 28.5% en moyenne et 63.6 ans en moyenne pour les ECR contre placebo (voir tableau 1 en 3.2.3.1.4, ligne 17). Les résultats sont de 20.1% et 63 ans respectivement pour la méta-analyse de Preiss et al. ayant démontré l'effet-dose (voir tableau 2 en 3.2.3.1.4, ligne 6). Il est important de noter que l'IMC moyen dans tous les ECR étudiés se situe entre 27 et 28 kg/m² (voir tableau 1 et 2). Ces éléments signifient que les conclusions des méta-analyses sont surtout adaptées aux hommes de moins de 70 ans en surpoids. Les données sont moins solides concernant les femmes, les personnes âgées et les patients aux IMC normaux.

Il y a deux ECR étudiant plus de 50% de femmes pour lesquels les NOD ont été étudiés. Il s'agit de PROSPER et MEGA, avec respectivement 51.6% et 68.3% de femmes. Les deux essais testent la pravastatine 40 mg. Le risque de NOD est augmenté significativement de 32% dans PROSPER, et de 6% dans MEGA mais non significativement. Cependant l'âge moyen des patients de PROSPER est de 76 ans, contre 58.3 ans dans MEGA.

Il y a deux ECR étudiant les patients de plus de 70 ans pour lesquels les NOD ont été étudiés : PROSPER, et CORONA. Ce dernier essai teste la rosuvastatine 10 mg, et l'âge moyen des patients est de 73 ans, dont 23.6% de femmes. Le risque de NOD est augmenté non significativement de 14%.

Nous constatons que les femmes, les personnes âgées, donc en particulier les femmes âgées, ont été peu étudiées. De plus, Culver et al. ont retrouvé le risque diabétogène le plus élevé (63%) pour la pravastatine en étudiant une cohorte de femmes ménopausées de plus

de 55 ans. Dans cette cohorte l'effet diabétogène était inversement corrélé à l'IMC. A partir des données disponibles, nous pouvons nous interroger sur le rôle diabétogène potentiellement élevé de la pravastatine chez les femmes, et notamment les plus âgées comme le suggéraient déjà les résultats de PROSPER.

- L'effet diabétogène des statines est statistiquement démontré dans les méta-analyses et les études de cohortes rétrospectives de grande puissance statistique. Un effet-dose et un effet-durée d'exposition existent également. Cet effet indésirable a été peu étudié chez les femmes et les personnes âgées. Des hypothèses biologiques explicatives cohérentes ont été apportées, bien qu'elles restent encore mal comprises. La rosuvastatine, l'atorvastatine sont les plus diabétogènes, suivies par la simvastatine, tandis que la pravastatine aurait l'effet diabétogène le plus faible. Les patients à risque de diabète seraient les plus à risque de NOD sous statines. Cependant les études en population générale apportent des éléments contradictoires.

4.4. Quelle est la part de diabète attribuable aux statines ?

Il s'agit de l'une des questions qui a émergé durant ce travail. Parmi les NOD apparus sous statines, quelle est la part attribuable à cette classe thérapeutique?

L'augmentation du risque ajusté de NOD sous statines varie, selon les publications, de 9% à 48% par rapport à la population non exposée, lorsque les statines sont prises en tant que classe (voir tableau 3 en 3.2.5). Cependant ce risque peut augmenter ou baisser, selon la statine et sa posologie. Ainsi d'après la publication de meilleur niveau de preuve disponible sur ce sujet, la méta-analyse de Sattar et al., l'augmentation du risque est de 9% toutes statines confondues [3]. Le risque devient négligeable pour la pravastatine, et serait augmenté de 18%, 14% et 11% pour respectivement la rosuvastatine, l'atorvastatine et la simvastatine [3]. Ce sont justement les statines les plus diabétogènes, la rosuvastatine et l'atorvastatine, qui sont les plus prescrites en France : 30.1% et 32.4% respectivement en 2012 [2]. La pravastatine et la simvastatine représentent respectivement 17.4% et 16.4% [2].

La pravastatine posséderait le risque le plus faible d'après les méta-analyses [3] [65]. Mais à partir d'une cohorte de femmes américaines ménopausées, des auteurs ont retrouvé qu'elle était la statine la plus diabétogène, avec un risque augmenté de 63% [71]. Ce risque était de 32% dans l'essai PROSPER, qui testait la pravastatine sur des personnes âgées [3] [27]. De

plus un effet dose a été mis en évidence pour la pravastatine [7] [68], ainsi qu'un effet-durée d'exposition [7]. Ces données sont troublantes, et laissent entrevoir des variations importantes en population générale qu'il paraît difficile d'évaluer avec les données actuelles.

Il est également possible que ce risque diffère en vie réelle, comme cela a pu être constaté pour les myalgies, qui seraient plus fréquentes en population générale [129] [130]. En outre, il semblerait que les patients sous statines soient moins soucieux de leur régime alimentaire, majorant indirectement leur risque de DT2 [148]. Les médecins seraient également moins attentifs au régime de leurs patients sous statines [149].

- La connaissance de l'incidence des NOD dans la population française sous statines et la durée d'exposition moyenne sont nécessaires pour tenter un calcul. De plus la structure de prescription de ces molécules en France est atypique. Ainsi il paraît peu fiable d'extrapoler des données issues d'une autre population. Il n'a donc pas été possible dans ce travail d'estimer la part attribuable aux statines parmi les NOD qui apparaissent sous cette classe thérapeutique chaque année.

4.5. Quelle est l'information disponible ?

Tableau 9 - Tableau récapitulatif des RCP et des notices à jour concernant l'effet diabétogène des statines, par rapport au nombre total des RCP et notices disponibles au 28/4/2014, sur le site de l'ANSM : nombres absolus et pourcentages

	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine	Total
Princeps	8/8, 100%	3/6, 50%	0/7, 0%	3/3, 100%	0/9, 0%	14/33, 42%
Génériques	56/77, 73%	25/34, 74%	27/55, 49%	-	11/56, 20%	119/222, 54%
Ensemble	64/85, 75%	28/40, 70%	27/62, 44%	3/3, 100%	11/65, 17%	133/255, 52%

Comme le montre le tableau 4 ci-dessus, environ la moitié des RCP et des notices n'ont pas été mis à jour sur le site de l'ANSM au 28 avril 2014, soit environ deux ans après l'injonction de l'EMA. Il s'agit pourtant d'une obligation légale [150].

Exception faite de l'atorvastatine et de la rosuvastatine, les RCP et les notices des génériques ont été davantage actualisés que les RCP et les notices des princeps.

L'atorvastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine sont les statines pour lesquelles les informations ont été les mieux actualisées (pour le détail des résultats voir tableaux en annexe 5). Les deux molécules les plus anciennes, la pravastatine et la simvastatine, sont celles dont les mises à jour ont été moins fréquentes, en particulier pour les princeps dont le taux d'actualisation est de 0% pour ces deux molécules.

Il existe des incohérences. Après l'alerte lancée par l'EMA, certaines firmes ont modifié les RCP de certaines statines, ou de certaines posologies, mais pas de toutes.

Certaines firmes pharmaceutiques n'ont pas mis à jour les RCP et les notices de leurs produits depuis plusieurs années (voir annexe 5). D'autres y ont ajouté cet effet indésirable dès 2012, d'autres encore ont mis à jour leurs RCP en 2014 ou 2013 sans mentionner l'effet diabétogène.

Les modifications apportées ou non par les firmes pharmaceutiques reflètent à la fois l'information délivrée au prescripteur, et celle délivrée au patient.

- Premièrement l'information du patient par la notice est défectueuse et arbitraire. Selon la spécialité prescrite, la marque du générique délivré, et la posologie les patients pourront être informés ou non.
- Deuxièmement, même dans le cas où cette information figurerait dans le RCP, nous pouvons craindre que le prescripteur ne soit pas informé de ce risque. A notre connaissance aucune information n'a été diffusée spécifiquement par les autorités sanitaires, notamment l'ANSM, aux professionnels de santé, comme cela est fait habituellement pour d'autres effets indésirables. Pourtant lorsque la notice est à jour, celle-ci informe le patient que son médecin surveillera attentivement l'apparition d'un diabète, ou le déséquilibre d'un diabète existant (voir 3.3.1). Cela sous-entend que les médecins, en particulier généralistes, ont été avertis de ce risque.
- Troisièmement la modification apportée aux RCP peut poser problème, dans la mesure où elle incite à la poursuite du traitement sans modification (voir en 3.3.1). Il nous semble prématuré de préconiser cette attitude dans tous les cas. Comme nous l'avons vu avec nos notifications, il est possible que l'arrêt du traitement ou la baisse de sa posologie améliore l'équilibre glycémique. Nous rediscuterons ce point en 4.6. De plus la formulation du texte pourrait provoquer implicitement une sous-déclaration : l'effet étant connu, et le traitement devant être continué quand même, quel est l'intérêt d'une notification aux CRPV ?

4.6. Quelles sont les implications pour la pratique médicale?

4.6.1. Une découverte tardive

Deux éléments méritent d'être soulignés dans la genèse de cette découverte.

- Les statines sont commercialisées en France et dans le monde depuis environ **25 ans** pour la simvastatine et la pravastatine. La prescription de ces molécules est devenue massive à partir du milieu des années 90 [24]. La prise en compte par l'EMA et la FDA de l'effet diabétogène date du premier trimestre 2012, soit après environ 19 ans de prescription massive [11] [12]. Actuellement les statines sont la classe thérapeutique la plus vendue dans le monde [1]. Ces alertes surviennent à partir du moment où toutes les statines sont génériquables, sauf la rosuvastatine dont le brevet prendra fin en 2017 [151]. L'intérêt commercial de ces molécules ayant fortement diminué, on peut penser que les firmes pharmaceutiques ne seront pas incitées à engager des études rigoureuses, pour estimer les risques concernant un effet indésirable.
- Cet effet diabétogène a été découvert à partir de données qui n'avaient pas été dévoilées lors des publications originales des ECR [3] (voir 2.2). En 2001 l'analyse post-hoc de WOSCOPS, supposant un effet protecteur de la pravastatine, était publiée malgré un faible niveau de preuves scientifiques [22] (voir 3.2.2.2). Un an après en 2002, dans la publication originale des résultats de l'essai PROSPER qui testait aussi la pravastatine, les cas de nouveaux diabètes (NOD) ne sont pas publiés [27]. Nous apprendrons huit ans plus tard par la méta-analyse de Sattar et al. parue en 2010, que ce risque était augmenté significativement de 32% [3]. Les auteurs ont pu calculer ce risque car ils ont eu accès aux données non publiées de sept ECR, dont ceux de PROSPER. De plus certains auteurs ont participé aux quatre publications : WOSCOPS, analyse post-hoc de WOSCOPS, PROSPER et méta-analyse [3] [22] [26] [27]. Le risque de NOD dans PROSPER est supérieur à celui retrouvé dans JUPITER (qui est de 26% [35]). Ce dernier suffira pourtant à enclencher les recherches qui aboutiront à la mise en évidence de l'effet-classe des statines.

A partir de ces éléments, nous nous interrogeons sur le rôle que les conflits d'intérêts auraient pu jouer dans cette découverte tardive. En effet il semble que l'effet diabétogène

des statines aurait été dévoilé dès 2002 si l'ensemble des résultats de PROSPER avait été rendu public. Les essais futurs auraient pu être calibrés dans ce but, avec des critères diagnostiques de diabète identiques. Ce qui aurait permis un niveau de preuves scientifiques maximal, supérieur aux études de pharmaco-épidémiologie qui seront effectuées 10 ans après.

Seulement la moitié des études et 63% des ECR sont finalement publiés [152]. De plus les effets positifs sont plus souvent présentés que les effets négatifs [152] [153], comme nous le constatons dans les cas de l'analyse post-hoc de WOSCOPS et de PROSPER [3] [22].

Lorsque ce sont les firmes pharmaceutiques qui financent les études ou les essais, ces faits se comprennent aisément. Il est cohérent qu'elles cherchent à présenter leur produit avec ses meilleurs atouts.

Les conflits d'intérêts peuvent se traduire par des méconduites scientifiques, retrouvées derrière plusieurs scandales, notamment celui du rofecoxib. Suite à l'accès aux archives de la firme pharmaceutique qui commercialisait cette molécule, nous savons désormais que l'augmentation de la mortalité pour les patients utilisant cette molécule, était connue 3 ans avant son retrait du marché. Ces données avaient été cachées pour des raisons uniquement commerciales [154]. A la suite de cette affaire, la réglementation régissant les essais cliniques a été durcie en novembre 2006. Celle-ci prévoit, notamment, la publication obligatoire des résultats des essais acceptés par les autorités sanitaires, sous peine de lourdes amendes [155]. Il est intéressant de noter, que la publication originale de l'essai JUPITER est postérieure à cette réglementation [35].

Aux États-Unis plus de 28 000 patients ont poursuivi la firme pharmaceutique qui commercialisait l'olanzapine, un neuroleptique, pour défaut d'information sur les effets indésirables métaboliques de ce médicament, dont le diabète [156]. Des documents internes à la firme dévoilés au cours des procès, ont montré que ces effets indésirables avaient été sous-estimés [156]. En 2005, la firme a évité un procès public en versant 90 000 dollars en moyenne à chaque plaignant [156].

En France l'affaire du benfluorex a entraîné une modification de la législation. La loi Bertrand, votée le 29 décembre 2011, prévoyait la publication des liens d'intérêts liant professionnels et industries de santé [150]. Bien que l'application de celle-ci soit encore très partielle, cette loi prouve que le législateur a commencé à prendre en compte sérieusement la question des conflits d'intérêts [157].

La communauté scientifique internationale est demandeuse de règles plus strictes pour la publication des études et des essais, afin que les données brutes dans leur ensemble soient

rendues publiques. Elles sont actuellement la propriété exclusive des firmes pharmaceutiques, et considérées comme des secrets industriels par ces dernières [158].

L'article 36 de la dernière version de la déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale, révisée en octobre 2013, illustre parfaitement cette demande :

« Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non-conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication. » [159].

Ces questions concernent également l'accès à toutes les données des études passées, et pas uniquement les nouvelles, ainsi que l'accès rétrospectif aux études qui n'ont jamais été publiées [160] [161] [162].

4.6.2. Quelle est l'évolution de ces diabètes ?

De nombreuses inconnues entourent l'évolution des DT2 induits par les statines.

- Premièrement, nous ne savons pas si ces DT2 auront une évolution similaire aux DT2 apparaissant sans statine. En particulier le profil de risque général doit-il être considéré comme équivalent aux DT2 « classiques » ?

A partir des ECR certains auteurs ont retrouvé des facteurs prédictifs de NOD sous statines identiques aux risques de développer un DT2 : une glycémie à jeun et une triglycéridémie à jeun élevées, une obésité, des antécédents cardio-vasculaires, une HTA [5] [35]. C'est d'ailleurs ce qui a été inscrit dans les RCP français, à la demande de l'EMA (voir en 3.3). Dans ces conditions il semble difficile de ne pas attribuer le même risque cardiovasculaire à ces NOD sous statines. Cela sous-entend également que les

DT2 apparus sous statines, auraient pu survenir quoi qu'il arrive, la statine ne faisant qu'accélérer ou révéler un phénomène inéluctable.

La découverte de cet effet indésirable semble trop récente pour soutenir fermement cette hypothèse. Comme nous l'avons vu, certaines études de pharmaco-épidémiologie ont apporté des arguments contradictoires à ces premiers éléments. Les NOD sous statines pourraient être aussi fréquents en prévention primaire que secondaire [9] [71], et ce risque augmenterait de façon inverse avec l'IMC chez les femme [71]. Ce risque existerait également chez les patients jeunes [10]. Il paraît prématuré de considérer que le DT2 serait apparu obligatoirement sans statine dans ces populations. Dans ces cas il semble possible de supposer que chez les patients possédant peu ou pas de risque de DT2, la physiopathologie ne soit pas identique. Leur profil de risque général diffèrerait alors des DT2 « classiques ».

- Deuxièmement, la question de la réversibilité lors de l'arrêt ou de la baisse du traitement se pose. En effet comme nous l'avons analysé, trois de nos notifications sur quatre montrent une baisse de l'Hba1c dans les semaines qui suivent l'arrêt ou la baisse de la statine. Le niveau de preuve de cas isolés est le plus faible. Néanmoins nous pouvons émettre l'hypothèse suivante : si les statines sont effectivement impliquées dans la genèse des NOD analysés, une part de leur effet diabétogène semble réversible, au moins transitoirement. Le suivi de nos cas est trop court pour constater un déséquilibre ultérieur, ou une poursuite de l'amélioration du métabolisme glucidique.

Les diurétiques thiazidiques, par exemple, sont connus depuis longtemps pour leur effet diabétogène [138] [139] [140] [141] [142] [143]. Celui-ci serait dû à l'hypokaliémie induite par ces diurétiques, interagissant avec les cellules β tout en aggravant l'insulino-résistance [141]. Cet effet diabétogène serait réversible à l'arrêt des thiazidiques, même après plusieurs années de traitement [163]. Est-ce que l'effet diabétogène des statines pourrait être réversible de la même façon? Ou seulement en partie?

A partir des hypothèses physiopathologiques avancées (voir en 3.2.6), nous pouvons émettre des suppositions. Certaines d'entre-elles semblent pouvoir être : la perturbation de la glucokinase par les LDL internalisées, l'action directe sur le signal calcique dépendant du glucose, ou encore la baisse de synthèse d'isoprénoïdes et de Coenzyme Q10. En revanche, la destruction des cellules β , par apoptose notamment, pourrait induire une pathologie irréversible, surtout pour les plus âgés, dont les capacités de régénération sont moindres. Les lésions musculaires font également partie des effets

secondaires documentés des statines [129] [130], or ces anomalies ne disparaissent pas chez tous les patients après l'arrêt du traitement [164]. En est-il de même pour les DT2?

Le tissu musculaire étant fortement impliqué dans la genèse des DT2 [94], quel rôle peut-on attribuer à ces lésions musculaires dans l'apparition des DT2, notamment celles qui persistent à l'arrêt ?

Pour le moment ces questions n'ont pas de réponse. Des études plus précises doivent être menées, afin d'apporter de nouveaux éléments.

4.6.3. Un effet indésirable à considérer dans la pratique

Actuellement les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant la prescription de statines ne prennent pas en compte le risque diabétogène [165]. Les recommandations européennes de 2012 [166], et les très récentes recommandations américaines de novembre 2013 [167] mentionnent ce risque, mais sans le faire intervenir dans la stratégie de prescription.

Au regard des données exposées dans ce travail, trois statines possèdent un effet diabétogène supérieur : la rosuvastatine, l'atorvastatine et la simvastatine.

La pravastatine serait la statine la moins diabétogène. Cependant les données manquent et sont parfois même contradictoires pour deux populations particulières : les personnes âgées [27] et les femmes [71].

Or la commission de la transparence de la HAS, dans un avis très récent sur la rosuvastatine, rappelle qu'en prévention primaire il peut être prescrit indifféremment de la rosuvastatine, de l'atorvastatine, de la simvastatine ou de la pravastatine [21]. La prévention secondaire n'est pas abordée dans cet avis puisque la rosuvastatine (tout comme l'atorvastatine) n'a pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour cette indication [21] [168].

Dans ces conditions, il apparaît indispensable que de nouvelles recommandations évaluant le bénéfice/risque de chaque statine soient réalisées par des experts indépendants, afin de proposer une nouvelle stratégie de prescription fondée sur les preuves, qui prendrait en compte l'effet diabétogène des statines.

Cependant il reste une interrogation majeure. Que faire lorsqu'un patient développe un DT2 sous statines, ou qu'un DT2 se déséquilibre sous statines?

Dans cette situation il est inscrit dans les nouveaux RCP mentionnant l'effet diabétogène, de poursuivre le traitement et d'enclencher la prise en charge habituelle du DT2 (voir en 3.3). A la lumière des données scientifiques actuelles, il semble que cette attitude soit discutable. En effet comme nous l'avons souligné les processus physiopathologiques sous-jacents sont encore indéterminés, en particulier la question de la réversibilité. Si l'arrêt ou la baisse de posologie de la statine peut améliorer ou faire disparaître transitoirement le DT2, il paraît licite de tenter l'une de ces deux options. En effet l'apparition ou le déséquilibre d'un DT2 peut entraîner une inflation thérapeutique, qui n'est pas exempte de risque d'effets indésirables [169] [170]. Le DT2 a un coût social important pour les patients, en termes d'image de soi, mais également en termes d'accès aux crédits ou aux diverses assurances [171]. De plus, les ECR qui ont évalué les statines n'avaient pas été calibrés pour évaluer ce risque, ils sont donc relativement courts, 5-6 ans maximum (voir tableau récapitulatif 1 en 3.2.3.1.3). Cette durée moyenne ne permet pas d'appréhender les complications des DT2 en population générale, qui surviennent dans le long terme [172].

Pour le moment la plus grande incertitude règne devant cette situation, et des études rigoureuses supplémentaires seraient nécessaires pour préciser la conduite à tenir.

- La prescription de statines est l'objet de débats dans la communauté scientifique internationale, le point clé de la discussion concerne justement les patients traités en prévention primaire avec un risque cardiovasculaire faible [173] [174] [175] [176] [177]. Cette population représente la plus grande partie des patients traités par statines en France [2], et les incertitudes concernant l'effet diabétogène des statines doivent être intégrées à ces questionnements.

4.7. Ouvertures

Par l'intermédiaire de réseaux de médecins généralistes sur internet sensibilisés au problème (*Formindep* [178] et *VOIX Médicales* [179]), nous savons que d'autres notifications de cas concernant l'effet diabétogène des statines ont été faites en France. L'étude de ces autres cas dépassait cependant le cadre de ce travail. Nous avons également contacté le directeur de l'ANSM, le Pr Maraninchi, afin de connaître le nombre de cas déclarés en France de diabète sous statines, mais sa réponse ne nous est pas encore parvenue (voir annexe 9).

Devant l'augmentation constante de la prévalence du diabète depuis 10 ans, alors que les statines sont désormais prescrites à plus de 6 millions de Français, des études de pharmaco-épidémiologie sur la population française seraient d'un grand intérêt. Le système centralisé français serait idéal pour réaliser une grande étude rétrospective sur plusieurs millions de personnes, permettant de déterminer la part attribuable aux statines parmi les nouveaux diabétiques. Le diabète provoque une augmentation de la mortalité toutes causes, et la prise en charge de cette pathologie chronique implique des prescriptions médicamenteuses, des examens complémentaires, une multiplication des consultations médicales, d'éventuelles hospitalisations, ou encore l'intervention de professionnels paramédicaux [14]. Le diabète implique également un certain nombre de contraintes psychologiques et sociales pour les patients. Ces études devraient donc déterminer le coût social et sociétal global qu'entraînent ces nouveaux diabètes.

De nouvelles investigations seraient également utiles pour résoudre les multiples questions entourant la physiopathologie et la réversibilité. Est-ce un effet indésirable qui survient uniquement dans une population à risque ? Quelle est l'attitude à adopter pour les populations plus à risque de NOD sous statines, notamment les femmes et les personnes âgées ?

Si une part de l'effet diabétogène est réversible, peut-on enrayer le DT2 lorsqu'il apparaît et éviter le passage vers une pathologie chronique, en modifiant le traitement ? Dans ce cas qu'elle est la conduite à tenir : faut-il arrêter, baisser, ou continuer la statine ? Faut-il basculer vers une statine moins diabétogène ? Que faire si le patient est déjà sous pravastatine ?

Que doit-on faire lorsqu'un DT2 se déséquilibre sous statines, faut-il entrer dans une escalade thérapeutique, pouvant entraîner de nouveaux effets indésirables ?

Les éléments de réponse à ces questions sont les préalables indispensables pour construire une stratégie de prescription fondée sur les preuves, prenant en compte ce nouvel effet indésirable.

Une information complète est une obligation légale envers les patients. Mais elle est primordiale aussi pour les professionnels de santé. Grange a calculé qu'en France environ 0.02% des effets indésirables étaient déclarés en moyenne aux CRPV [180], alors qu'il s'agit d'une obligation légale du médecin, prescripteur ou pas [13]. Dorénavant les patients ont la

possibilité de déclarer eux-mêmes les évènements indésirables qu'ils constatent, sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-patient-ou-une-association-de-patients>). Les causes de sous-notifications des professionnels sont connues : désintérêt pour la pharmacovigilance, la lourdeur réelle ou supposée du système de déclaration, le manque de retour d'informations, la crainte de ne pas être pris au sérieux par les pharmacovigilants, ou encore la lassitude de déclarer un effet indésirable déjà connu [180]. Ce dernier point est important pour notre étude, car il montre qu'une simple modification des RCP est insuffisante, puisque même les effets indésirables connus sont sous-déclarés. Les prescripteurs devraient non seulement être prévenus de cet effet indésirable de façon officielle, comme cela a été le cas au Canada par exemple [181], mais on devrait également continuer à les inciter à déclarer les cas aux CRPV, et peut-être à les y aider davantage. De cette manière on pourrait espérer obtenir, à la fois une bonne information des médecins et des pharmaciens, et à la fois un nombre plus important de déclarations. Dans le cas contraire, des professionnels non informés pourraient ne pas surveiller l'apparition d'un effet indésirable, ce qui constituerait une perte de chance pour les patients. Ils pourraient également être mis en difficulté par des patients qui, ayant lu la notice de leur médicament, les interrogeraient. Une actualisation de l'information disponible semblerait nécessaire.

Enfin l'obligation de publication de toutes les études et essais avec l'ensemble des données brutes, qu'ils soient financés ou non par l'industrie pharmaceutique, est plus que jamais d'actualité. Les incertitudes scientifiques qui entourent l'effet diabétogène des statines appellent à de nouvelles investigations et à de nouvelles recommandations, qui doivent être réalisées par des experts indépendants des intérêts financiers des firmes pharmaceutiques.

CONCLUSION



L'effet diabétogène des statines a été reconnu par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et la Food and Drug Administration américaine respectivement en janvier et février 2012.

Nous avons alors cherché à identifier ce nouvel effet indésirable dans la patientèle d'un médecin généraliste urbain. Nous avons dans le même temps réalisé une revue de la littérature. Puis nous nous sommes interrogés sur l'ampleur de cet effet indésirable, sur l'information qui en avait été faite, et sur les implications possibles en pratique courante.

Nous avons identifié les patients pour lesquels un diabète était apparu ou s'était dégradé, après l'introduction d'une statine dans les dix dernières années.

Nous avons réalisé une revue de la littérature à partir du moteur de recherche PubMed, jusqu'au 1^{er} avril 2014.

L'analyse des taux d'actualisation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et des notices pour l'ensemble des statines commercialisées a été réalisée à partir du site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), entre le 25 avril et le 28 avril 2014.

Nous avons inclus quatre patients, tous déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance. Deux concernaient l'atorvastatine, un la pravastatine et un la simvastatine. Pour trois de ces notifications, nous avons constaté une amélioration de l'équilibre glycémique dans les semaines qui ont suivi l'arrêt ou la baisse de posologie de la statine. Le quatrième cas a présenté une amélioration plus tardive, environ un an après l'arrêt de la pravastatine.

L'effet diabétogène des statines a été décrit dès 2010 après l'analyse de données non publiées concernant sept Essais Randomisés Contrôlés. Il est statistiquement démontré dans les méta-analyses et des études de cohortes rétrospectives de grande puissance statistique. Par ailleurs il existe un effet-dose et un effet-durée d'exposition. Pour renforcer le lien de causalité, des hypothèses biologiques explicatives cohérentes ont été apportées. Elles reposeraient sur une diminution de la sécrétion d'insuline, et une augmentation de l'insulino-résistance périphérique. La rosuvastatine, l'atorvastatine sont les plus diabétogènes, suivies par la simvastatine, tandis que la pravastatine aurait l'effet diabétogène le plus faible. Pour cette dernière il existe des données contradictoires, en particulier chez les femmes et les personnes âgées.

Notre analyse a permis de constater qu'au 28 avril 2014, soit 25 mois après l'injonction de l'EMA, les RCP et les notices n'étaient pas actualisés dans environ un cas sur deux, pour

l'ensemble des statines commercialisées. A notre connaissance il n'y a eu aucune information délivrée aux professionnels de santé au sujet de ce nouvel effet indésirable, de la part des autorités sanitaires françaises.

Nos quatre cas évoquent une possible réversibilité de cet effet diabétogène, qui n'est pas documentée par des données publiées. Les notifications isolées possédant le niveau de preuve le plus faible, la vérification de cette réversibilité semble donc nécessaire.

Devant l'absence de données disponibles, l'estimation de la part attribuable aux statines parmi les nouveaux diabétiques en France n'a pas été possible dans ce travail.

L'information disponible pour les patients et les professionnels de santé est lacunaire, deux ans après l'alerte de l'EMA. Lorsque le RCP a été actualisé, le texte modifié incite explicitement à la poursuite de la statine sans changement. Cependant de nombreuses inconnues demeurent. C'est le cas notamment de la question de la réversibilité, et de l'évolution de ces diabètes induits que nous ne connaissons pas encore. Même si les données issues des méta-analyses suggèrent que l'effet diabétogène concernerait uniquement des patients déjà à risque de diabète, des études de pharmaco-épidémiologie ont apporté des éléments contradictoires. Ces derniers laissent supposer que cet effet diabétogène serait également présent pour des personnes possédant peu de risque de développer un diabète. Dans le cadre des connaissances scientifiques actuelles, il nous semble que la poursuite inchangée du traitement devrait être nuancée.

La découverte de cet effet secondaire après 25 ans de commercialisation (alors qu'il s'agit des molécules les plus vendues au monde), à partir de données qui n'avaient pas été publiées, interroge sur de potentiels conflits d'intérêts, et rappelle la nécessité d'avoir accès à toutes les données brutes.

Dans leurs stratégies de prescription, les recommandations françaises et internationales ne tiennent pas compte de ce nouvel effet indésirable. Pourtant, les répercussions sanitaires, sociales et psychologiques, de ces diabètes induits en population générale sont actuellement peu documentées.

L'augmentation constante de la prévalence des diabètes depuis 10 ans et la découverte de cet effet indésirable concernant une classe thérapeutique prescrite à plus de 6 millions de Français, devraient inciter à de nouvelles investigations. Celles-ci devraient chercher à préciser l'évolution de ces diabètes, et notamment leur éventuelle réversibilité. Le système de santé centralisé français pourrait également permettre de réaliser une grande étude en

population générale, pour déterminer la part attribuable aux statines, parmi les nouveaux diabétiques qui prennent ce traitement. Ces données permettraient de déterminer le coût social et sociétal global de cet effet indésirable.

Ces recherches devraient être les préalables à une mise à jour des recommandations françaises et internationales. Ces dernières devraient intégrer cet effet indésirable dans les stratégies de prescription. Il serait souhaitable qu'elles soient réalisées par des experts indépendants des firmes pharmaceutiques.

Une actualisation complète de l'information disponible pour les professionnels de santé et les patients serait nécessaire.

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERET

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec les firmes pharmaceutiques.

Aucun financement extérieur n'a été apporté pour ce travail.

La recherche documentaire a été possible grâce à la documentation mise à disposition par la bibliothèque universitaire de la faculté de médecine de Limoges, et un abonnement aux revues *Prescrire* et *Médecine*.



Déclaration Publique d'intérêt Philippe NICOT 10/11/2013

Limousin enraciné, âgé de 52 ans ;

Au sein du Formindep

Adhérent au *Formindep* depuis 2010. Membre du CA du *Formindep* depuis novembre 2011, réélu en novembre 2012. De décembre 2012 à avril 2013, j'ai été chargé de relation média pour le *Formindep*, mission que j'ai souhaité arrêter en raison de la surcharge de travail occasionnée.

Parcours professionnel

Je suis médecin généraliste, secteur 1, installé à Panazol depuis 1991. Je participe à la permanence des soins. J'ai été jusqu'en 1999 régulateur au centre 15.

J'ai eu plusieurs prises de conscience :

- d'abord dès mon internat celle de la nécessité de m'investir dans une formation continue ;
- puis dès mon installation celle que ma formation initiale n'avait pas été adaptée à mon exercice. Je manquais à la fois de compétence dans des domaines aussi quotidiens que la réponse aux besoins de mes patients et à la rédaction d'ordonnance ;
- à ma dépendance vis à vis d'avis que je considérais comme spécialisés et qui traduisait mon incompetence dans la lecture et l'analyse des données scientifiques ;
- de la nécessité de relier la formation avec l'amélioration des soins que réellement effectués ;
- de la dépendance avec les firmes pharmaceutiques, mais également avec les organismes publics ;

Afin de ne plus externaliser les risques, j'ai donc créé diverses structures formation et réseau, je me suis formé à la pédagogie, à l'analyse des données scientifiques, je suis devenu maître de stage, puis chargé d'enseignement, pour m'investir dans l'évaluation de ma pratique puis transmettre ce savoir-faire.

Ainsi, j'ai co-créé un Diplôme Universitaire d'Évaluation en 1998 qui a fonctionné jusqu'en 2002. J'ai participé à la rédaction des Bilans Personnels Professionnels (BPP) de l'Unafarmec. Et j'ai été à partir de 2000 et jusqu'en 2004, correspondant en région pour l'ANAES, puis Chargé de mission pour l'Évaluation des Pratiques auprès de la HAS jusqu'en fin décembre 2009, date de la fin de mission de ce réseau. J'ai participé, jusqu'en 2012, à l'élaboration d'une vingtaine des recommandations de la HAS, de 6 référentiels de pratique. Depuis 2011, j'ai réalisé 4 rapports d'expertises pour la réévaluation des médicaments pour la Commission de la Transparence de la HAS.

J'ai découvert que mes consultations ne pouvaient pas être courtes, et qu'inévitablement la rémunération conventionnelle ne correspondrait pas à ma pratique. J'assume donc de faire une pratique de qualité, sans rémunération appropriée, d'autant que pour tenter de garder une autonomie, je n'ai pas été médecin référent et j'ai refusé le paiement à la performance. Précurseur de l'évaluation des pratiques (EPP), devenu depuis DPC, j'ai intégré depuis 20 ans, celle-ci dans mon exercice quotidien.

Autres sources de revenus (actions, etc.)

Avec mon épouse, le loyer d'un petit appartement. Placements sur livret d'épargne et assurance vie en euros.

Liens avec les firmes (produits de santé ou pouvant avoir un impact sur la santé publique)

Aucun

Liens mutuelles ou assurances privées et assurance maladie

Mon épouse est médecin conseil de base à l'ELSM de la Haute-Vienne. Je cotise aux cotisations sociales obligatoires ainsi qu'à des complémentaires couvrant les différents risques maladies et retraite.

Contribution à une revue médicale

Je suis abonné à Prescrire et à Médecine. Depuis 1996, je suis relecteur pour la revue Prescrire, pour lequel je reçois un cadeau annuel d'une valeur d'environ 30 €, sous forme de numéro spéciaux que je donne à mes étudiants.

J'écris occasionnellement des articles qui me donne droit à versements de droits d'auteurs pour la revue Médecine, mais également pour des revues à comité de lecture :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=NICOT+P>

Contribution à un organisme de FMC

Je suis investi dans le FMC depuis 1991. J'ai mis sur pied plusieurs associations. J'ai animé de nombreuses formations et notamment des séminaires conventionnels. J'assure ponctuellement l'expertise de certains séminaires conventionnels. La formation est avant tout un engagement personnel dans ma pratique, qui a pour objectif principal d'améliorer ou de maintenir la qualité des soins que je donne. Cela nécessite de garder la main sur différents paramètres dont l'analyse de l'information, et une barrière étanche avec les différents bailleurs de fonds publics et privés.

L'organisation actuelle du DPC, et la lourdeur administrative, font qu'il n'y a aucune place pour de petites structures parfaitement autonomes et fonctionnant quasiment sans frais. Aussi si je satisferai aux obligations diverses qui me seront faites, je veillerai à ne pas perdre du temps ni le savoir-faire acquis. Je me suis efforcé de publier les résultats de l'évaluation de mes pratiques. Ce fut notamment le cas pour l'éditorial « Anticholinestérasiques : le généraliste peut-il dire non ? » qui correspondait à la fois à un échange avec un confrère, en même temps que l'application concrète et pratique de la mise en œuvre d'une pratique de soins optimale.

Responsabilités syndicales et/ou politiques

J'ai exercé des fonctions de représentant syndical en 1994 uniquement.

Activités enseignantes

Je suis maître de stage et enseignant clinique en médecine générale à la faculté de Médecine de Limoges depuis 1995. Je reçois environ 4 externes par an, et 3 internes. Je dirige 1 à 2 thèses par an.

J'interviens dans différentes conférences ou DU sur des thèmes très variés.

Associations ou collectifs autres que le *Formindep*

Je suis membre de la Société Française de recherche et de Documentation en Médecine Générale (SFDRMG), du collège régional des généralistes enseignants du Limousin, de l'association alerte des médecins sur les pesticides, et de Panaz'émou, association œuvrant notamment pour la mise en œuvre de jardins familiaux sur ma commune.

Sites webs, blogs, sociétés de communication

J'ai une page facebook.

Je suis membre titulaire du comité de protection des personnes (CPP) SOOM IV. J'ai été nommé par le directeur de l'ARS du Limousin en juin 2012.

A Panazol le 10/11/2013



ANNEXES



Annexe 1. Modèle de la grille utilisé pour les déclarations de pharmaco-vigilance

Dates	Informations cliniques	Statines	Autres traitements	Glycémie	Hba1c	Poids	CPK	CHO	LDL Cho

Hba1c = hémoglobine glyquée

CPK= créatine phosphokinase

CHO= cholesterol total

LDL Cho= LDL-cholesterol

Annexe 2. Extraits des lettres jointes avec la grille et le formulaire de notification au CRPV

Annexe 2.1. Mr A.

[...]

A noter que l'évaluation d'un diabète est possible du fait d'un dosage de l'Hba1c effectué depuis le 22/02/2010. Le patient fait probablement plus attention au moment des contrôles glycémiques, et donc des glycémies à jeun plus basses sont observées, alors que l'Hba1c témoigne d'un diabète. Compte-tenu de l'élévation modérée de l'Hba1c, qui va en décroissant avec la baisse de la simvastatine, je n'ai pas instauré de traitement antidiabétique.

Devant notamment les publications récentes : de l'alarme de vigilance sur les risques de diabète induits par les statines, notamment l'alarme de la FDA du 27 Février 2012 (Ici : <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>), et les résultats du suivi de l'étude JUPITER dans le Lancet du 11 Aout 2012 (Ici : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61190-8/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61190-8/abstract)), j'ai repris différents dossiers de ma patientèle. J'ai identifié au moins trois cas de diabète très probablement induits par une statine.

Deux autres déclarations vont suivre celle-ci. Par ailleurs, je me pose la question de l'aggravation de diabète de type 2 de patients mis sous statines selon les recommandations.

La création de cette maladie sous ces médicaments, chez des patients déjà à risques vasculaires, me semble très inquiétante.

Dr Philippe Nicot

Annexe 2.2. Mr B.

[...]

A noter que l'évaluation d'un diabète est possible du fait d'un dosage de l'Hba1c effectué depuis le 02/09/2008. Le patient fait probablement plus attention au moment des contrôles glycémiques, et donc des glycémies à jeun plus basses sont observées, alors que l'Hba1c témoigne d'un diabète.

Suite à l'alarme de la FDA du 28 Février 2012, je vais alors réaliser des Hba1c, qui sont alors très élevées à 8,4%. L'atorvastatine a été arrêté définitivement le 27/05/2012. Quatre mois plus tard, l'Hba1c est redescendue à 7,4%, alors qu'il n'y a pas eu de régime ou de perte de poids particulière, ni de traitement antidiabétique introduit.

Par ailleurs les très violentes douleurs dont se plaignait ce patient ont données lieu à de nombreux examens négatifs. Et elles ont toutes disparues après l'arrêt de l'atorvastatine. Il persiste encore aujourd'hui des douleurs musculaires ponctuelles.

Devant notamment les publications récentes : de l'alarme de vigilance sur les risques de diabètes induits par les statines, notamment l'alarme de la FDA du 27 Février 2012¹, les résultats du suivi de l'étude Jupiter dans le Lancet du 11 Aout 2012², la méta-analyse de Preiss D³ et la revue systématique de Sampson⁴, j'ai repris différents dossiers de ma patientèle. J'ai identifié au moins trois cas de diabète très probablement induits par une statine.

Ma première déclaration du 28/08/2012 est la première notification française enregistrée. D'autres déclarations vont suivre ces deux premières. Par ailleurs, je me pose la question de l'aggravation de d'autres diabète de type 2 mis sous statine selon les recommandations.

La création de cette maladie sous ces médicaments, chez des patients déjà à risques vasculaires, me semble très inquiétante.

Dr Philippe Nicot

¹ Ici : <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>

² Ici : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61190-8/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61190-8/abstract)

³ Preiss D et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate –Dose Statin Therapy. *AMA*. 2011;305(24):2556-2564. doi:10.1001/jama.2011.860. Sur : <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=646699>

⁴ Sampson U.K, Linton MR, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol*. 2011 Jul;26(4):342-7. Sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341610/pdf/nihms372426.pdf>

Annexe 2.3. Mr C.

[...]

Cette déclaration est effectuée dans le cadre d'une recherche dans ma patientèle de cas possible de diabète survenu alors que les patients prenaient des statines. Cette action fait suite à la publication de l'alarme de la FDA du 27 Février 2012⁵.

Depuis mes premiers cas il y a un an, il y a eu plusieurs publications internationales :

Wang, Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population, J Am Coll Cardiol 2012; 60:1231-8.

Zaharan, Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population, Br J Clin Pharmacol 2013; 75: 11218-24.

Carter, Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study, BMJ 2013; 346:f2610.

Monsieur C., âgé aujourd'hui de 81 ans, avait initialement une HTA, et une hypercholestérolémie. En octobre 2004 au moment de la première prescription de pravastatine à 20 mg, il avait des glycémies à jeun normales. Deux mois plus tard, une première Hba1c est retrouvée à 6,4%. 15 mois plus tard, l'Hba1c est à 6,6% et un traitement par metformine est introduit. Le poids était stable à 80 kg. La pravastatine est arrêtée en mai 2009, du fait de douleurs musculaires, l'Hba1c est alors à 6,7%. Depuis les chiffres d'Hba1c sont redescendues à 6,2% sans que le traitement ait été modifié. Cette évolution favorable de l'équilibre glycémique est inhabituel chez les diabétiques de type 2. Il semble avoir eu lieu après l'arrêt de la statine.

Dr Philippe Nicot

5 Ici : <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>

Annexe 2.4. Mr D.

Cette déclaration est effectuée dans le cadre d'une recherche dans ma patientèle de cas possible de diabète survenu alors que les patients prenaient des statines. Cette action fait suite à la publication de l'alarme de la FDA du 27 Février 2012⁶.

Depuis mes premiers cas il y a un an, il y a eu plusieurs publications internationales :

Wang, Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population, J Am Coll Cardiol 2012; 60:1231-8.

Zaharan, Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population, Br J Clin Pharmacol 2013; 75: 11218-24.

Carter, Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study, BMJ 2013; 346:f2610.

Monsieur D., présente un AVC le 04/12/2011 [...] il est mis sous atorvastatine 80 mg et aspirine (d'abord 300 mg, puis 160 mg). Suite à l'alarme FDA de pharmaco-vigilance, j'ai réalisé des Hba1c, celles-ci vont augmenter à partir de 9 mois de traitement, pour être à 6,6% en aout 2013. Avec la diminution de la posologie d'atorvastatine à 20 mg, l'Hba1c est redescendu en 2 mois et ½ à 6,2%. Le patient n'a pas modifié son hygiène de vie. C'est un sportif régulier, qui court et fait du vélo plus de 5 heures par semaine. Son poids est stable.

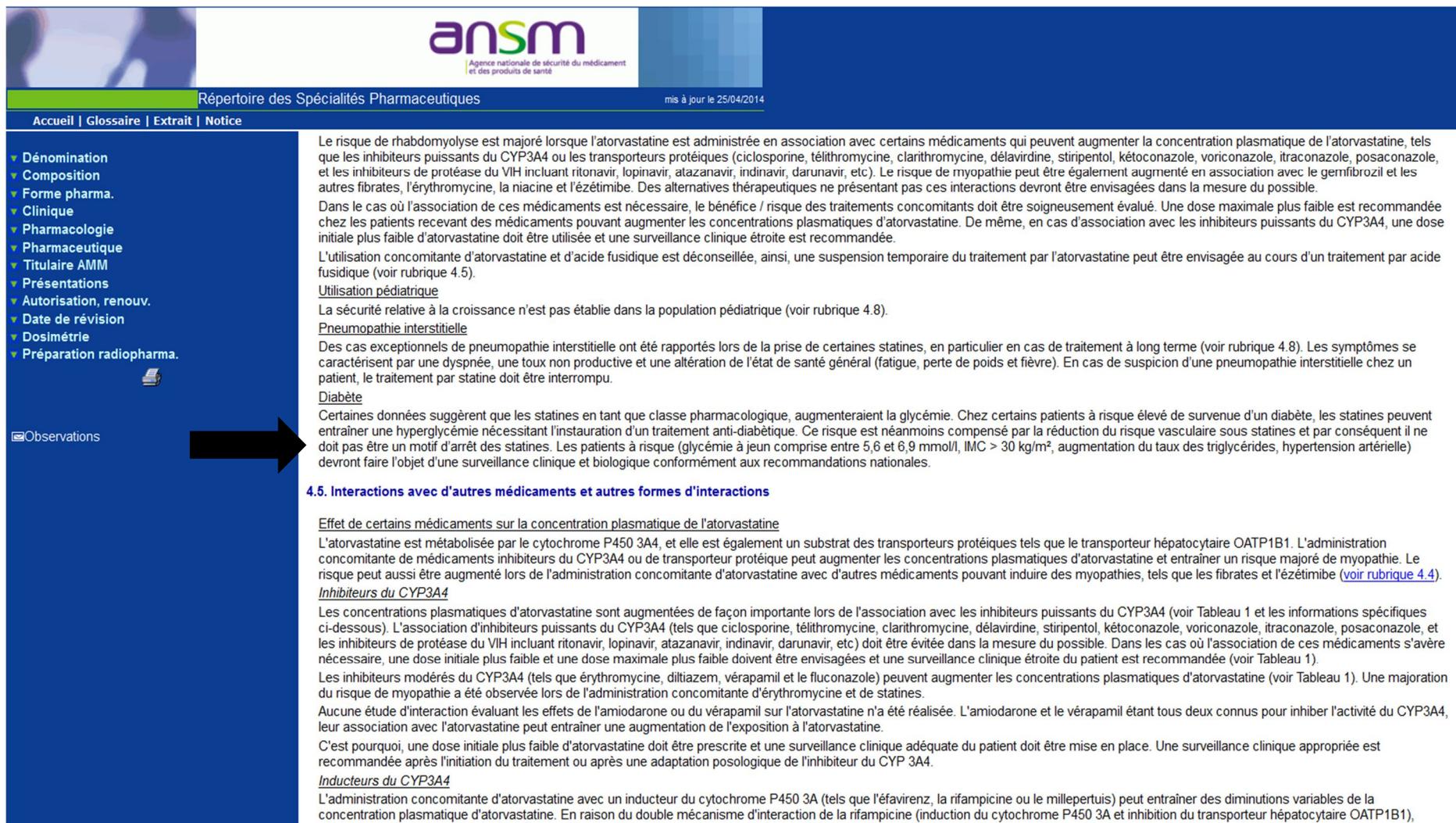
Monsieur D. ne présente aucun facteur de risque. Il n'est pas fumeur, pas hypertendu, pas diabétique (avant la prise d'atorvastatine), il n'a pas d'antécédent familial de mortalité coronarienne précoce, son HDL-cho est toujours > 0,60 g/l.

Dr Philippe Nicot

6 Ici : <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>

Annexe 3. Exemple d'un RCP et d'une notice patient à jour

Annexe 3.1. RCP, Partie mises en garde spéciales et précautions d'emploi



ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

Accueil | Glossaire | Extrait | Notice

- ▼ Dénomination
- ▼ Composition
- ▼ Forme pharma.
- ▼ Clinique
- ▼ Pharmacologie
- ▼ Pharmaceutique
- ▼ Titulaire AMM
- ▼ Présentations
- ▼ Autorisation, renouv.
- ▼ Date de révision
- ▼ Dosimétrie
- ▼ Préparation radiopharma.

Observations

Le risque de rhabdomyolyse est majoré lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, l'érythromycine, la niacine et l'ézétimibe. Des alternatives thérapeutiques ne présentant pas ces interactions devront être envisagées dans la mesure du possible.

Dans le cas où l'association de ces médicaments est nécessaire, le bénéfice / risque des traitements concomitants doit être soigneusement évalué. Une dose maximale plus faible est recommandée chez les patients recevant des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. De même, en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être utilisée et une surveillance clinique étroite est recommandée.

L'utilisation concomitante d'atorvastatine et d'acide fusidique est déconseillée, ainsi, une suspension temporaire du traitement par l'atorvastatine peut être envisagée au cours d'un traitement par acide fusidique (voir rubrique 4.5).

Utilisation pédiatrique

La sécurité relative à la croissance n'est pas établie dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement anti-diabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet de certains médicaments sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine

L'atorvastatine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4, et elle est également un substrat des transporteurs protéiques tels que le transporteur hépatocytaire OATP1B1. L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou de transporteur protéique peut augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine et entraîner un risque majoré de myopathie. Le risque peut aussi être augmenté lors de l'administration concomitante d'atorvastatine avec d'autres médicaments pouvant induire des myopathies, tels que les fibrates et l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

Les concentrations plasmatiques d'atorvastatine sont augmentées de façon importante lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau 1 et les informations spécifiques ci-dessous). L'association d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que ciclosporine, télichromycine, clarithromycine, délavirdine, stiripentol, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, et les inhibiteurs de protéase du VIH incluant ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans les cas où l'association de ces médicaments s'avère nécessaire, une dose initiale plus faible et une dose maximale plus faible doivent être envisagées et une surveillance clinique étroite du patient est recommandée (voir Tableau 1).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que érythromycine, diltiazem, vérapamil et le fluconazole) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir Tableau 1). Une majoration du risque de myopathie a été observée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et de statines.

Aucune étude d'interaction évaluant les effets de l'amiodarone ou du vérapamil sur l'atorvastatine n'a été réalisée. L'amiodarone et le vérapamil étant tous deux connus pour inhiber l'activité du CYP3A4, leur association avec l'atorvastatine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine.

C'est pourquoi, une dose initiale plus faible d'atorvastatine doit être prescrite et une surveillance clinique adéquate du patient doit être mise en place. Une surveillance clinique appropriée est recommandée après l'initiation du traitement ou après une adaptation posologique de l'inhibiteur du CYP 3A4.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'atorvastatine avec un inducteur du cytochrome P450 3A (tels que l'éfavirenz, la rifampicine ou le millepertuis) peut entraîner des diminutions variables de la concentration plasmatique d'atorvastatine. En raison du double mécanisme d'interaction de la rifampicine (induction du cytochrome P450 3A et inhibition du transporteur hépatocytaire OATP1B1),

Annexe 3.2. RCP. partie effets indésirables



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiquesmis à jour le 25/04/2014

Accueil | Glossaire | Extrait | Notice

- ▼ Dénomination
- ▼ Composition
- ▼ Forme pharma.
- ▼ Clinique
- ▼ Pharmacologie
- ▼ Pharmaceutique
- ▼ Titulaire AMM
- ▼ Présentations
- ▼ Autorisation, renouv.
- ▼ Date de révision
- ▼ Dosimétrie
- ▼ Préparation radiopharma.



Observations

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie.

Investigations

Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.

Peu fréquent : leucocyturie.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant ATORVASTATINE . Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement.

Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par ATORVASTATINE . Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients.

Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous ATORVASTATINE , proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques.

Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par ATORVASTATINE (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale.

Investigations

Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine.

Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- Troubles sexuels.
- Dépression.
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).
- Diabète : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle).

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage à l'ATORVASTATINE . En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures d'accompagnement adaptées doivent être mises en œuvre selon les besoins. La fonction hépatique et les taux des CPK doivent être contrôlés. En raison de l'importance de la liaison de l'atorvastatine aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne devrait pas significativement augmenter la clairance de l'atorvastatine.

Annexe 3.3. Notice, partie mises en garde spéciales et précautions d'emploi



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

Accueil | Glossaire | Extrait | RCP

- ▼ Description médicament
- ▼ Informations
- ▼ Utilisation
- ▼ Effets indésirables
- ▼ Conservation
- ▼ Info. supplémentaires

Observations

· si vous allaitez.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre comprimé pelliculé.

Si vous présentez l'une des situations suivantes, comprimé pelliculé peut ne pas être adapté pour vous:

- si vous avez précédemment eu un accident vasculaire cérébral avec saignement dans le cerveau, ou si vous avez de petites poches de liquide dans le cerveau suite à un accident vasculaire cérébral,
- si vous avez des problèmes aux reins,
- si l'activité de votre glande thyroïde est insuffisante (hypothyroïdie),
- si vous avez présenté dans le passé des courbatures ou des douleurs musculaires répétées et inexplicables, ou si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de problèmes musculaires,
- si vous avez eu des problèmes musculaires pendant un traitement avec d'autres médicaments diminuant les lipides du sang (par exemple une autre statine ou un fibrate),
- si vous buvez régulièrement d'importantes quantités d'alcool,
- si vous avez des antécédents de maladie du foie,
- si vous êtes âgés de plus de 70 ans.

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre comprimé pelliculé

- si vous avez une insuffisance respiratoire sévère.

Si vous présentez l'une des situations ci-dessus, votre médecin vous prescrira une analyse de sang avant, et peut-être pendant, votre traitement par comprimé pelliculé afin d'évaluer votre risque de survenue d'effets indésirables musculaires. En effet, le risque d'effets indésirables musculaires, notamment de rhabdomyolyse, peut-être majoré en cas de prise simultanée de certains médicaments avec comprimé pelliculé (voir rubrique 2 «Autres médicaments et comprimé pelliculé»).

Au cours de votre traitement avec ce médicament, si vous êtes diabétique ou si vous présentez un risque de survenue d'un diabète, vous serez suivi attentivement par votre médecin. Vous pouvez débuter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée.

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et comprimé pelliculé:

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent modifier l'effet de comprimé pelliculé, ou l'effet de ces médicaments peut aussi être modifié en cas d'association avec TAHOR 80 mg, comprimé pelliculé. Ces interactions peuvent diminuer l'efficacité de l'un des médicaments ou des deux. Dans d'autres cas, cette interaction pourrait augmenter le risque de survenue ou la sévérité d'effets indésirables, y compris une dégradation importante des muscles appelée rhabdomyolyse, décrits à la rubrique 4 :

- des médicaments utilisés pour modifier le fonctionnement du système immunitaire, telle que la ciclosporine,
- certains médicaments antibiotiques ou antifongiques, tel que l'érythromycine, la clarithromycine, la téltrithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le fluconazole, le posaconazole, la rifampicine, l'acide fusidique,
- d'autres médicaments utilisés pour réguler les taux de lipides, tels que le gemfibrozil, d'autres fibrates ou le colestipol,
- certains inhibiteurs calciques utilisés en cas d'angine de poitrine ou d'hypertension artérielle, tels que l'amlodipine, le diltiazem ; ou des médicaments utilisés pour contrôler le rythme cardiaque, tels que la digoxine, le vérapamil ou l'amiodarone,

Annexe 3.4. Notice, partie effets indésirables



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

Accueil | Glossaire | Extrait | RCP

- ▼ Description médicament
- ▼ Informations
- ▼ Utilisation
- ▼ Effets indésirables
- ▼ Conservation
- ▼ Info. supplémentaires

Observations

- cholestase (jaunissement de la peau et du blanc des yeux),
- lésion des tendons.

Effets indésirables très rares (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10000) :

- une réaction allergique : les symptômes peuvent inclure une respiration bruyante, une douleur ou oppression dans la poitrine, un gonflement de la paupière, du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, une difficulté à respirer, une perte de conscience,
- perte d'audition,
- gynécomastie (augmentation de la taille de la poitrine chez l'homme et la femme).

Effets indésirables éventuels rapportés avec certaines statines (médicaments du même type) :

- Troubles sexuels,
- Dépression,
- Troubles respiratoires, dont toux et/ou essoufflement persistant ou fièvre,
- Diabète : vous pouvez débuter un diabète si vous avez un taux de sucre (glycémie) et de graisses élevés dans le sang, si vous êtes en surpoids et si vous avez une pression artérielle (tension) élevée. Vous serez suivi attentivement par votre médecin au cours de votre traitement avec ce médicament.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER , comprimé pelliculé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Annexe 4. Les dates de mis à jour des RCP des différentes statines

Annexe 4.1. Atorvastatine

Annexe 4.1.1 Princeps



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**
Spécialité commençant par contenant
- Autorisation**
Octroyée entre le et le
(jj/mm/aaaa)
Etat de l'autorisation Commercialisation
- Document de référence**
Type de document Mis à jour entre le et le
(jj/mm/aaaa)

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'tahor' - Commercialisation Commercialisée

7 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
TAHOR 10 mg comprimé à croquer	04/10/2010	Valide	Commercialisée	12/03/2014
TAHOR 10 mg comprimé pelliculé	01/07/2013	Valide	Commercialisée	
TAHOR 10 mg comprimé pelliculé	21/03/1997	Valide	Commercialisée	12/03/2014
TAHOR 20 mg comprimé à croquer	04/10/2010	Valide	Commercialisée	12/03/2014
TAHOR 20 mg comprimé pelliculé	21/03/1997	Valide	Commercialisée	12/03/2014
TAHOR 40 mg comprimé pelliculé	21/03/1997	Valide	Commercialisée	12/03/2014
TAHOR 80 mg comprimé pelliculé	09/10/2000	Valide	Commercialisée	12/03/2014

Page 1 / 1

1

Annexe 4.1.2 Associations


Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)
Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**
Spécialité commençant par contenant
- Autorisation**
Octroyée entre le et le
(jj/mm/aaaa)
Etat de l'autorisation Commercialisation
- Document de référence**
Type de document Mis à jour entre le et le
(jj/mm/aaaa)

Critères de recherche

Dénomination contenant 'caduet' - Commercialisation Commercialisée

2 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
CADUET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé	07/07/2005	Valide	Commercialisée	25/11/2013
CADUET 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé	07/07/2005	Valide	Commercialisée	25/11/2013

Page 1 / 1

1

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour  Internet Explorer 5.0 et  Netscape 6.0

Annexe 4.1.3 Génériques



 Agence nationale de sécurité du médicament
 et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques
mis à jour le 25/04/2014

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**

commençant par
 contenant
- Autorisation**

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le
 Etat de l'autorisation

Commercialisation
- Document de référence**

Type de document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'atorvastatine' - Commercialisation Commercialisée

79 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
ATORVASTATINE ACTAVIS 10 mg, comprimé pelliculé	27/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ACTAVIS 20 mg, comprimé pelliculé	23/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ACTAVIS 40 mg, comprimé pelliculé	27/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ALMUS 10 mg, comprimé pelliculé	22/02/2011	Valide	Commercialisée	05/09/2013
ATORVASTATINE ALMUS 20 mg, comprimé pelliculé	22/02/2011	Valide	Commercialisée	05/09/2013
ATORVASTATINE ALMUS 40 mg, comprimé pelliculé	22/02/2011	Valide	Commercialisée	05/09/2013
ATORVASTATINE ALMUS 80 mg, comprimé pelliculé	22/02/2011	Valide	Commercialisée	05/09/2013
ATORVASTATINE ALTER 10 mg, comprimé pelliculé	30/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ALTER 20 mg, comprimé pelliculé	26/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ALTER 40 mg, comprimé pelliculé	23/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ARROW 10 mg, comprimé pelliculé	14/03/2012	Valide	Commercialisée	02/05/2013
ATORVASTATINE ARROW 20 mg, comprimé pelliculé	14/03/2012	Valide	Commercialisée	02/05/2013
ATORVASTATINE ARROW 40 mg, comprimé pelliculé	14/03/2012	Valide	Commercialisée	02/05/2013
ATORVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé	14/03/2012	Valide	Commercialisée	02/05/2013
ATORVASTATINE BGR 10 mg, comprimé pelliculé	25/11/2011	Valide	Commercialisée	11/12/2013
ATORVASTATINE BGR 20 mg, comprimé pelliculé	25/11/2011	Valide	Commercialisée	11/12/2013
ATORVASTATINE BGR 40 mg, comprimé pelliculé	25/11/2011	Valide	Commercialisée	11/12/2013
ATORVASTATINE BGR 80 mg, comprimé pelliculé	25/11/2011	Valide	Commercialisée	11/12/2013
ATORVASTATINE BLUEFISH 10 mg, comprimé pelliculé	05/08/2011	Valide	Commercialisée	08/01/2014
ATORVASTATINE BLUEFISH 20 mg, comprimé pelliculé	05/08/2011	Valide	Commercialisée	08/01/2014

Page 1 / 4

1 2 3 4

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

Rechercher par

Spécialité

 commençant par contenant

atorvastatine

Autorisation

Octroyée entre le et le Etat de l'autorisation Indifférent Commercialisation Commercialisée

Document de référence

Type de document Sélectionnez un document Mis à jour entre le et le

OK

rafraîchir

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'atorvastatine' - Commercialisation Commercialisée

79 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
ATORVASTATINE BLUEFISH 40 mg, comprimé pelliculé	05/08/2011	Valide	Commercialisée	08/01/2014
ATORVASTATINE BLUEFISH 80 mg, comprimé pelliculé	05/08/2011	Valide	Commercialisée	11/12/2013
ATORVASTATINE CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé	26/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE CRISTERS 20 mg, comprimé pelliculé	26/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE CRISTERS 40 mg, comprimé pelliculé	26/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE CRISTERS 80 mg, comprimé pelliculé	05/04/2013	Valide	Commercialisée	05/04/2013
ATORVASTATINE EG 10 mg, comprimé pelliculé	12/12/2011	Valide	Commercialisée	24/05/2013
ATORVASTATINE EG 20 mg, comprimé pelliculé	12/12/2011	Valide	Commercialisée	24/05/2013
ATORVASTATINE EG 40 mg, comprimé pelliculé	12/12/2011	Valide	Commercialisée	24/05/2013
ATORVASTATINE EG 80 mg, comprimé pelliculé	12/12/2011	Valide	Commercialisée	24/05/2013
ATORVASTATINE EVOLUGEN 10 mg, comprimé pelliculé	27/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE EVOLUGEN 20 mg, comprimé pelliculé	30/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé	27/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE EVOLUGEN 80 mg, comprimé pelliculé	16/05/2013	Valide	Commercialisée	16/05/2013
ATORVASTATINE ISOMED 10 mg, comprimé pelliculé	07/11/2011	Valide	Commercialisée	
ATORVASTATINE ISOMED 20 mg, comprimé pelliculé	07/11/2011	Valide	Commercialisée	
ATORVASTATINE ISOMED 40 mg, comprimé pelliculé	08/11/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ISOMED 80 mg, comprimé pelliculé	07/11/2011	Valide	Commercialisée	21/05/2013
ATORVASTATINE KRKA 10 mg, comprimé pelliculé	06/09/2012	Valide	Commercialisée	20/01/2014
ATORVASTATINE KRKA 20 mg, comprimé pelliculé	06/09/2012	Valide	Commercialisée	20/01/2014

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

Rechercher par

Spécialité

 commençant par contenant

atorvastatine

Autorisation

Octroyée entre le
(jj/mm/aaaa)

et le

Etat de l'autorisation

----->Indifférent<-----

Commercialisation

Commercialisée

Document de référence

Type de document

Sélectionnez un document

Mis à jour entre le
(jj/mm/aaaa)

et le

OK

rafraîchir

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'atorvastatine' - Commercialisation Commercialisée

79 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
ATORVASTATINE KRKA 40 mg, comprimé pelliculé	06/09/2012	Valide	Commercialisée	20/01/2014
ATORVASTATINE KRKA 80 mg, comprimé pelliculé	13/09/2011	Valide	Commercialisée	20/01/2014
ATORVASTATINE MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé	06/07/2011	Valide	Commercialisée	03/09/2013
ATORVASTATINE MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé	06/07/2011	Valide	Commercialisée	03/09/2013
ATORVASTATINE MYLAN 40 mg, comprimé pelliculé	06/07/2011	Valide	Commercialisée	03/09/2013
ATORVASTATINE MYLAN 80 mg, comprimé pelliculé	06/07/2011	Valide	Commercialisée	03/09/2013
ATORVASTATINE MYLAN PHARMA 20 mg, comprimé pelliculé	25/11/2011	Valide	Commercialisée	27/09/2012
ATORVASTATINE PFIZER 10 mg, comprimé pelliculé	14/12/2010	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE PFIZER 20 mg, comprimé pelliculé	14/12/2010	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE PFIZER 40 mg, comprimé pelliculé	14/12/2010	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE PFIZER 80 mg, comprimé pelliculé	14/12/2010	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE PHR LAB 10 mg, comprimé pelliculé	12/01/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
ATORVASTATINE PHR LAB 20 mg, comprimé pelliculé	12/01/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
ATORVASTATINE PHR LAB 40 mg, comprimé pelliculé	12/01/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
ATORVASTATINE PHR LAB 80 mg, comprimé pelliculé	12/01/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
ATORVASTATINE RANBAXY PHARMACIE GÉNERIQUES 80 mg, comprimé pelliculé	30/03/2012	Valide	Commercialisée	30/03/2012
ATORVASTATINE RATIO 10 mg, comprimé pelliculé	06/10/2011	Valide	Commercialisée	25/03/2014
ATORVASTATINE RATIO 20 mg, comprimé pelliculé	03/10/2011	Valide	Commercialisée	25/03/2014
ATORVASTATINE RATIO 40 mg, comprimé pelliculé	06/10/2011	Valide	Commercialisée	25/03/2014
ATORVASTATINE RATIO 80 mg, comprimé pelliculé	06/10/2011	Valide	Commercialisée	25/03/2014

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

Accueil | Glossaire | Contenu | Téléchargement | Aide

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• Rechercher par

Spécialité commençant par contenant

• Autorisation

Octroyée entre le et le

Etat de l'autorisation Commercialisation

• Document de référence

Type de document Mis à jour entre le et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'atorvastatine' - Commercialisation Commercialisée

79 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
ATORVASTATINE RPG 10 mg, comprimé pelliculé	23/05/2011	Valide	Commercialisée	30/01/2014
ATORVASTATINE RPG 20 mg, comprimé pelliculé	23/05/2011	Valide	Commercialisée	30/01/2014
ATORVASTATINE RPG 40 mg, comprimé pelliculé	30/05/2011	Valide	Commercialisée	30/01/2014
ATORVASTATINE SANDOZ 10 mg, comprimé pelliculé	18/02/2011	Valide	Commercialisée	03/09/2013
ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable	18/02/2011	Valide	Commercialisée	18/07/2013
ATORVASTATINE SANDOZ 40 mg, comprimé pelliculé quadrisécable	18/02/2011	Valide	Commercialisée	18/07/2013
ATORVASTATINE SANDOZ 80 mg, comprimé pelliculé	31/01/2011	Valide	Commercialisée	26/11/2013
ATORVASTATINE TEVA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé	22/11/2010	Valide	Commercialisée	25/03/2014
ATORVASTATINE TEVA SANTE 20 mg, comprimé pelliculé	22/11/2010	Valide	Commercialisée	25/03/2014
ATORVASTATINE TEVA SANTE 40 mg, comprimé pelliculé	22/11/2010	Valide	Commercialisée	25/03/2014
ATORVASTATINE TEVA SANTE 80 mg, comprimé pelliculé	22/11/2010	Valide	Commercialisée	25/03/2014
ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 10 mg, comprimé pelliculé	26/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 20 mg, comprimé pelliculé	26/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 40 mg, comprimé pelliculé	27/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 80 mg, comprimé pelliculé	27/05/2011	Valide	Commercialisée	29/04/2013
ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé	22/02/2011	Valide	Commercialisée	20/06/2012
ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 20 mg, comprimé pelliculé	22/02/2011	Valide	Commercialisée	21/06/2012
ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 40 mg, comprimé pelliculé	22/02/2011	Valide	Commercialisée	17/09/2012
ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 80 mg, comprimé pelliculé	22/02/2011	Valide	Commercialisée	21/06/2012

Annexe 4.2. Fluvastatine

Annexe 4.2.1 Princeps


Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**
Spécialité commençant par contenant
- Autorisation**
Octroyée entre le et le
Etat de l'autorisation Commercialisation
- Document de référence**
Type de document Mis à jour entre le et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'fractal' - Commercialisation Commercialisée

3 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
FRACTAL 20 mg. gélule	04/09/1995	Valide	Commercialisée	05/12/2013
FRACTAL 40 mg. gélule	04/09/1995	Valide	Commercialisée	05/12/2013
FRACTAL L.P. 80 mg. comprimé pelliculé à libération prolongée	27/02/2001	Valide	Commercialisée	05/12/2013

Page 1 / 1

1

Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour  Internet Explorer 5.0 et  Netscape 6.0

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• Rechercher par

Spécialité

commençant par
 contenant

lescol

• Autorisation

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le

Etat de l'autorisation Indifférent

Commercialisation Commercialisée

• Document de référence

Type de document Sélectionnez un document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'lescol' - Commercialisation Commercialisée

3 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
LESCOL 20 mg, gélule	04/09/1995	Valide	Commercialisée	30/05/2012
LESCOL 40 mg, gélule	04/09/1995	Valide	Commercialisée	26/04/2012
LESCOL L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	27/02/2001	Valide	Commercialisée	14/03/2012

Page 1 / 1

1

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour Internet Explorer 5.0 et Netscape 6.0

Annexe 4.2.2 Génériques



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

Accueil | Glossaire | Contenu | Téléchargement | Aide

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**

Spécialité

commençant par
 contenant
- Autorisation**

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le

Etat de l'autorisation

Commercialisation
- Document de référence**

Type de document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'fluvastatine' - Commercialisation Commercialisée

35 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
FLUVASTATINE ACTAVIS 20 mg, gélule	03/08/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ACTAVIS 40 mg, gélule	03/08/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ACTAVIS L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	23/04/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ARROW L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	22/05/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, gélule	27/08/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE BIOGARAN 40 mg, gélule	27/08/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE BIOGARAN L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	23/04/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE CRISTERS L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	22/10/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE EG 20 mg, gélule	05/03/2009	Valide	Commercialisée	30/08/2013
FLUVASTATINE EG 40 mg, gélule	05/03/2009	Valide	Commercialisée	30/08/2013
FLUVASTATINE EG L.P. 80 mg, comprimé	03/05/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013

Etat de l'autorisation >Indifférent< Commercialisation Commercialisée

• Document de référence

Type de document Sélectionnez un document Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

OK rafraîchir

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'fluvastatine' - Commercialisation Commercialisée

35 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
FLUVASTATINE ACTAVIS 20 mg, gélule	03/08/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ACTAVIS 40 mg, gélule	03/08/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ACTAVIS L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	23/04/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ARROW L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	22/05/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, gélule	27/08/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE BIOGARAN 40 mg, gélule	27/08/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE BIOGARAN L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	23/04/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE CRISTERS L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	22/10/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE EG 20 mg, gélule	05/03/2009	Valide	Commercialisée	30/08/2013
FLUVASTATINE EG 40 mg, gélule	05/03/2009	Valide	Commercialisée	30/08/2013
FLUVASTATINE EG L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	22/05/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE EVOLUGEN 20 mg, gélule	20/06/2013	Valide	Commercialisée	20/06/2013
FLUVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, gélule	20/06/2013	Valide	Commercialisée	20/06/2013
FLUVASTATINE EVOLUGEN L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	25/05/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule	08/12/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ISOMED 40 mg, gélule	08/12/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ISOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/11/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE MYLAN 20 mg, gélule	10/06/2009	Valide	Commercialisée	
FLUVASTATINE MYLAN 40 mg, gélule	11/06/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE MYLAN LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	06/10/2008	Valide	Commercialisée	06/10/2008

Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour Internet Explorer 5.0 et Netscape 6.0



Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• Rechercher par

Spécialité

- commençant par
 contenant

fluvastatine

• Autorisation

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le

Etat de l'autorisation Indifférent

Commercialisation Commercialisée

• Document de référence

Type de document Sélectionnez un document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'fluvastatine' - Commercialisation Commercialisée

35 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
FLUVASTATINE RANBAXY L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	25/05/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE RATIOPHARM 20 mg, gélule	05/03/2009	Valide	Commercialisée	10/09/2013
FLUVASTATINE RATIOPHARM L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	16/11/2009	Valide	Commercialisée	25/03/2014
FLUVASTATINE SANDOZ 20 mg, gélule	23/01/2008	Valide	Commercialisée	09/11/2009
FLUVASTATINE SANDOZ 40 mg, gélule	23/01/2008	Valide	Commercialisée	09/11/2009
FLUVASTATINE SANDOZ LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	19/08/2008	Valide	Commercialisée	30/04/2012
FLUVASTATINE TEVA 20 mg, gélule	21/07/2008	Valide	Commercialisée	25/03/2014
FLUVASTATINE TEVA 40 mg, gélule	21/07/2008	Valide	Commercialisée	25/03/2014
FLUVASTATINE TEVA L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	22/05/2009	Valide	Commercialisée	27/03/2014
FLUVASTATINE ZENTIVA 20 mg, gélule	22/02/2010	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ZENTIVA 40 mg, gélule	22/02/2010	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ZENTIVA L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	25/05/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ZYDUS 20 mg, gélule	22/02/2010	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ZYDUS 40 mg, gélule	22/02/2010	Valide	Commercialisée	04/12/2013
FLUVASTATINE ZYDUS L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	22/10/2009	Valide	Commercialisée	04/12/2013

Annexe 4.3. Pravastatine

Annexe 4.3.1 Princeps


Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**
Spécialité commençant par contenant
- Autorisation**
Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le
Etat de l'autorisation Commercialisation
- Document de référence**
Type de document Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche
Dénomination commençant par 'elisor' - Commercialisation Commercialisée

3 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
ELISOR 10 mg. comprimé sécable	10/08/1989	Valide	Commercialisée	11/06/2012
ELISOR 20 mg. comprimé sécable	10/08/1989	Valide	Commercialisée	11/06/2012
ELISOR 40 mg. comprimé	17/06/1999	Valide	Commercialisée	11/06/2012

Page 1 / 1 1

[✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique](#)

Site optimisé pour  Internet Explorer 5.0 et  Netscape 6.0

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• **Rechercher par**

Spécialité

commençant par
 contenant

vasten

• **Autorisation**

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le

Etat de l'autorisation Indifférent

Commercialisation Commercialisée

• **Document de référence**

Type de document Sélectionnez un document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'vasten' - Commercialisation Commercialisée

3 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
VASTEN 10 mg comprimé sécable	10/08/1989	Valide	Commercialisée	30/11/2006
VASTEN 20 mg comprimé sécable	10/08/1989	Valide	Commercialisée	09/04/2013
VASTEN 40 mg comprimé	17/06/1999	Valide	Commercialisée	09/04/2013

Annexe 4.3.2 Associations


Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)
Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**
Spécialité commençant par
 contenant
- Autorisation**
Octroyée entre le et le
Etat de l'autorisation Commercialisation
- Document de référence**
Type de document Mis à jour entre le et le (jj/mm/aaaa)

Critères de recherche
Dénomination contenant 'pravadual' - Commercialisation Commercialisée

1 spécialité pharmaceutique répond à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
PRAVADUAL, comprimé	24/10/2005	Valide	Commercialisée	27/02/2012

Page 1 / 1 1

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour  Internet Explorer 5.0 et  Netscape 6.0

Annexe 4.3.3 Génériques



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**

commençant par
 contenant
- Autorisation**

Octroyée entre le et le
 (jj/mm/aaaa)

Etat de l'autorisation Commercialisation
- Document de référence**

Type de document

Mis à jour entre le et le
 (jj/mm/aaaa)

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'pravastatine' - Commercialisation Commercialisée

57 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
PRAVASTATINE ACCORD 10 mg comprimé	02/09/2010	Valide	Commercialisée	02/09/2010
PRAVASTATINE ACCORD 20 mg comprimé	02/09/2010	Valide	Commercialisée	04/05/2011
PRAVASTATINE ACCORD 40 mg comprimé	12/01/2010	Valide	Commercialisée	04/05/2011
PRAVASTATINE ACTAVIS 20 mg comprimé	07/07/2006	Valide	Commercialisée	04/10/2013
PRAVASTATINE ACTAVIS 40 mg comprimé	07/07/2006	Valide	Commercialisée	04/10/2013
PRAVASTATINE ALMUS 20 mg comprimé sécable	05/04/2006	Valide	Commercialisée	22/02/2008
PRAVASTATINE ALMUS 40 mg comprimé	05/04/2006	Valide	Commercialisée	22/02/2008
PRAVASTATINE ALS 20 mg comprimé sécable	21/03/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
PRAVASTATINE ALS 40 mg comprimé sécable	21/03/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
PRAVASTATINE ALTER 20 mg comprimé sécable	23/06/2006	Valide	Commercialisée	23/07/2013
PRAVASTATINE ALTER 40 mg comprimé	23/06/2006	Valide	Commercialisée	23/07/2013

Type de document Mis à jour entre le et le (jj/mm/aaaa)

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'pravastatine' - Commercialisation Commercialisée

57 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
PRAVASTATINE ACCORD 10 mg comprimé	02/09/2010	Valide	Commercialisée	02/09/2010
PRAVASTATINE ACCORD 20 mg comprimé	02/09/2010	Valide	Commercialisée	04/05/2011
PRAVASTATINE ACCORD 40 mg comprimé	12/01/2010	Valide	Commercialisée	04/05/2011
PRAVASTATINE ACTAVIS 20 mg comprimé	07/07/2006	Valide	Commercialisée	04/10/2013
PRAVASTATINE ACTAVIS 40 mg comprimé	07/07/2006	Valide	Commercialisée	04/10/2013
PRAVASTATINE ALMUS 20 mg comprimé sécable	05/04/2006	Valide	Commercialisée	22/02/2008
PRAVASTATINE ALMUS 40 mg comprimé	05/04/2006	Valide	Commercialisée	22/02/2008
PRAVASTATINE ALS 20 mg comprimé sécable	21/03/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
PRAVASTATINE ALS 40 mg comprimé sécable	21/03/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
PRAVASTATINE ALTER 20 mg comprimé sécable	23/06/2006	Valide	Commercialisée	23/07/2013
PRAVASTATINE ALTER 40 mg comprimé	23/06/2006	Valide	Commercialisée	23/07/2013
PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 10 mg comprimé	10/05/2006	Valide	Commercialisée	22/02/2008
PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 20 mg comprimé sécable	20/10/2005	Valide	Commercialisée	25/04/2008
PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 40 mg comprimé	20/10/2005	Valide	Commercialisée	28/10/2008
PRAVASTATINE BIOGARAN 10 mg comprimé pelliculé sécable	23/01/2006	Valide	Commercialisée	18/09/2012
PRAVASTATINE BIOGARAN 20 mg comprimé pelliculé sécable	23/01/2006	Valide	Commercialisée	18/09/2012
PRAVASTATINE BIOGARAN 40 mg comprimé pelliculé	23/01/2006	Valide	Commercialisée	18/09/2012
PRAVASTATINE CRISTERS 10 mg comprimé	10/05/2006	Valide	Commercialisée	23/12/2009
PRAVASTATINE CRISTERS 20 mg comprimé sécable	13/10/2005	Valide	Commercialisée	23/12/2009
PRAVASTATINE CRISTERS 40 mg comprimé	13/10/2005	Valide	Commercialisée	23/12/2009

Page 1 / 3

1 2 3

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour Internet Explorer 5.0 et Netscape 6.0



Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• Rechercher par

Spécialité

- commençant par
 contenant

pravastatine

• Autorisation

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le

Etat de l'autorisation Indifférent

Commercialisation Commercialisée

• Document de référence

Type de document Sélectionnez un document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

OK rafraîchir

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'pravastatine' - Commercialisation Commercialisée

57 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
PRAVASTATINE EG 10 mg. comprimé pelliculé sécable	07/04/2005	Valide	Commercialisée	24/07/2013
PRAVASTATINE EG 20 mg. comprimé pelliculé sécable	07/04/2005	Valide	Commercialisée	24/07/2013
PRAVASTATINE EG 40 mg. comprimé pelliculé	07/04/2005	Valide	Commercialisée	24/07/2013
PRAVASTATINE EVOLUGEN 10 mg. comprimé pelliculé sécable	20/10/2005	Valide	Commercialisée	02/10/2012
PRAVASTATINE EVOLUGEN 20 mg. comprimé pelliculé sécable	20/10/2005	Valide	Commercialisée	
PRAVASTATINE EVOLUGEN 40 mg. comprimé pelliculé	20/10/2005	Valide	Commercialisée	02/10/2012
PRAVASTATINE GERDA 20 mg. comprimé	10/07/2006	Valide	Commercialisée	15/05/2013

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'pravastatine' - Commercialisation Commercialisée

57 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
PRAVASTATINE EG 10 mg. comprimé pelliculé sécable	07/04/2005	Valide	Commercialisée	24/07/2013
PRAVASTATINE EG 20 mg. comprimé pelliculé sécable	07/04/2005	Valide	Commercialisée	24/07/2013
PRAVASTATINE EG 40 mg. comprimé pelliculé	07/04/2005	Valide	Commercialisée	24/07/2013
PRAVASTATINE EVOLUGEN 10 mg. comprimé pelliculé sécable	20/10/2005	Valide	Commercialisée	02/10/2012
PRAVASTATINE EVOLUGEN 20 mg. comprimé pelliculé sécable	20/10/2005	Valide	Commercialisée	
PRAVASTATINE EVOLUGEN 40 mg. comprimé pelliculé	20/10/2005	Valide	Commercialisée	02/10/2012
PRAVASTATINE GERDA 20 mg. comprimé	10/07/2006	Valide	Commercialisée	15/05/2013
PRAVASTATINE GERDA 40 mg. comprimé	10/07/2006	Valide	Commercialisée	15/05/2013
PRAVASTATINE ISOMED 20 mg. comprimé sécable	02/05/2006	Valide	Commercialisée	04/10/2013
PRAVASTATINE ISOMED 40 mg. comprimé	02/05/2006	Valide	Commercialisée	04/10/2013
PRAVASTATINE LBR 20 mg. comprimé sécable	28/05/2008	Valide	Commercialisée	03/05/2013
PRAVASTATINE LBR 40 mg. comprimé	28/05/2008	Valide	Commercialisée	03/05/2013
PRAVASTATINE MYLAN 10 mg. comprimé pelliculé sécable	23/01/2006	Valide	Commercialisée	05/09/2012
PRAVASTATINE MYLAN 20 mg. comprimé pelliculé sécable	23/01/2006	Valide	Commercialisée	27/09/2012
PRAVASTATINE MYLAN 40 mg. comprimé pelliculé	23/01/2006	Valide	Commercialisée	27/09/2012
PRAVASTATINE PHR LAB 10 mg. comprimé sécable	21/03/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
PRAVASTATINE PHR LAB 20 mg. comprimé sécable	21/03/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
PRAVASTATINE PHR LAB 40 mg. comprimé sécable	21/03/2011	Valide	Commercialisée	24/03/2014
PRAVASTATINE RATIO 10 mg. comprimé	07/03/2011	Valide	Commercialisée	12/04/2013
PRAVASTATINE RATIO 20 mg. comprimé	07/03/2011	Valide	Commercialisée	12/04/2013

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• Rechercher par

Spécialité

commençant par
 contenant

• Autorisation

Octroyée entre le et le
(jj/mm/aaaa)

Etat de l'autorisation

Commercialisation

• Document de référence

Type de document

Mis à jour entre le et le
(jj/mm/aaaa)

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'pravastatine' - Commercialisation Commercialisée

57 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
PRAVASTATINE RATIO 40 mg, comprimé	07/03/2011	Valide	Commercialisée	17/04/2013
PRAVASTATINE RATIOPHARM 10 mg, comprimé sécable	12/03/2007	Valide	Commercialisée	
PRAVASTATINE RATIOPHARM 20 mg, comprimé sécable	14/11/2005	Valide	Commercialisée	25/03/2014
PRAVASTATINE RATIOPHARM 40 mg, comprimé	14/11/2005	Valide	Commercialisée	25/03/2014
PRAVASTATINE RPG 20 mg, comprimé sécable	28/05/2008	Valide	Commercialisée	04/12/2013
PRAVASTATINE RPG 40 mg, comprimé	02/06/2008	Valide	Commercialisée	04/12/2013
PRAVASTATINE SANDOZ 10 mg, comprimé sécable	18/11/2008	Valide	Commercialisée	27/09/2012
PRAVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé sécable	18/11/2008	Valide	Commercialisée	27/09/2012
PRAVASTATINE SANDOZ 40 mg, comprimé	21/11/2008	Valide	Commercialisée	27/09/2012
PRAVASTATINE TEVA 10 mg, comprimé	12/07/2005	Valide	Commercialisée	25/03/2014
PRAVASTATINE TEVA 20 mg, comprimé	12/07/2005	Valide	Commercialisée	25/03/2014
PRAVASTATINE TEVA 40 mg, comprimé	12/07/2005	Valide	Commercialisée	25/03/2014
PRAVASTATINE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable	10/04/2006	Valide	Commercialisée	29/08/2011
PRAVASTATINE ZENTIVA 20 mg, comprimé sécable	10/04/2006	Valide	Commercialisée	16/07/2013
PRAVASTATINE ZENTIVA 40 mg, comprimé	10/04/2006	Valide	Commercialisée	24/07/2013
PRAVASTATINE ZYDUS 20 mg, comprimé sécable	03/04/2006	Valide	Commercialisée	03/08/2009
PRAVASTATINE ZYDUS 40 mg, comprimé	03/04/2006	Valide	Commercialisée	03/08/2009

Annexe 4.4. Rosuvastatine

Annexe 4.4.1 Princeps


Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

mis à jour le 25/04/2014

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques

Accueil | Glossaire | Contenu | Téléchargement | Aide

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**
Spécialité commençant par contenant
- Autorisation**
Octroyée entre le et le (jj/mm/aaaa)
Etat de l'autorisation Commercialisation
- Document de référence**
Type de document Mis à jour entre le et le (jj/mm/aaaa)

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'crestor' - Commercialisation Commercialisée

3 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
CRESTOR 10 mg comprimé pelliculé	11/06/2003	Valide	Commercialisée	14/03/2014
CRESTOR 20 mg comprimé pelliculé	11/06/2003	Valide	Commercialisée	12/03/2014
CRESTOR 5 mg comprimé pelliculé	06/10/2005	Valide	Commercialisée	12/03/2014

Page 1 / 1

1

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour  Internet Explorer 5.0 et  Netscape 6.0

Annexe 4.5. Simvastatine

Annexe 4.5.1 Princeps


Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

Accueil | Glossaire | Contenu | Téléchargement | Aide

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**
Spécialité commençant par contenant
- Autorisation**
Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le
Etat de l'autorisation Commercialisation
- Document de référence**
Type de document Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'zocor' - Commercialisation Commercialisée

3 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
ZOCOR 20 mg, comprimé pelliculé sécable	06/05/1988	Valide	Commercialisée	15/12/2011
ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé	27/02/2001	Valide	Commercialisée	15/12/2011
ZOCOR 5 mg, comprimé pelliculé	15/05/1992	Valide	Commercialisée	02/11/2011

Page 1 / 1

1

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour  Internet Explorer 5.0 et  Netscape 6.0

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• **Rechercher par**

Spécialité

- commençant par
 contenant

lodales

• **Autorisation**

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le

Etat de l'autorisation Indifférent

Commercialisation Commercialisée

• **Document de référence**

Type de document Sélectionnez un document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'lodales' - Commercialisation Commercialisée

2 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
LODALES 20 mg, comprimé pelliculé	07/03/1989	Valide	Commercialisée	27/09/2012
LODALES 40 mg, comprimé pelliculé	17/09/2001	Valide	Commercialisée	27/09/2012

Annexe 4.5.2 Associations



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/04/2014

[Accueil](#) | [Glossaire](#) | [Contenu](#) | [Téléchargement](#) | [Aide](#)

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**

commençant par

 contenant
- Autorisation**

Octroyée entre le et le (jj/mm/aaaa)
 Etat de l'autorisation

Commercialisation
- Document de référence**

Type de document

Mis à jour entre le et le (jj/mm/aaaa)

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'inegy' - Commercialisation **Commercialisée**

2 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
INEGY 10 mg/20 mg, comprimé	28/07/2005	Valide	Commercialisée	25/10/2013
INEGY 10 mg/40 mg, comprimé	28/07/2005	Valide	Commercialisée	25/10/2013

Page 1 / 1

1

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• **Rechercher par**

Spécialité

commençant par
 contenant

• **Autorisation**

Octroyée entre le et le
(jj/mm/aaaa)

Etat de l'autorisation

Commercialisation

• **Document de référence**

Type de document

Mis à jour entre le et le
(jj/mm/aaaa)

Critères de recherche

Dénomination contenant 'vytorin' - Commercialisation **Commercialisée**

2 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
VYTORIN 10 mg/20 mg, comprimé	28/07/2005	Valide	Commercialisée	25/10/2013
VYTORIN 10 mg/40 mg, comprimé	28/07/2005	Valide	Commercialisée	25/10/2013

Page 1 / 1

1

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour Internet Explorer 5.0 et Netscape 6.0

Annexe 4.5.3 Génériques

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques
mis à jour le 25/04/2014

Accueil | Glossaire | Contenu | Téléchargement | Aide

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- **Rechercher par**

commençant par

 contenant
- **Autorisation**

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le
 Etat de l'autorisation

Commercialisation
- **Document de référence**

Type de document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'simvastatine' - Commercialisation Commercialisée

56 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

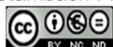
Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 10 mg, comprimé pelliculé	24/09/2008	Valide	Commercialisée	02/10/2012
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 20 mg, comprimé pelliculé	24/09/2008	Valide	Commercialisée	02/10/2012
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 40 mg, comprimé pelliculé	24/09/2008	Valide	Commercialisée	02/10/2012
SIMVASTATINE ACTAVIS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	20/10/2005	Valide	Commercialisée	28/10/2010
SIMVASTATINE ACTAVIS 40 mg, comprimé pelliculé	20/10/2005	Valide	Commercialisée	06/02/2009
SIMVASTATINE ALMUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	13/12/2005	Valide	Commercialisée	26/05/2008
SIMVASTATINE ALMUS 40 mg, comprimé pelliculé	13/12/2005	Valide	Commercialisée	26/05/2008
SIMVASTATINE ALTER 20 mg, comprimé pelliculé sécable	21/09/2005	Valide	Commercialisée	11/05/2010
SIMVASTATINE ALTER 40 mg, comprimé pelliculé	20/06/2005	Valide	Commercialisée	07/12/2009
SIMVASTATINE ARROW 10 mg, comprimé pelliculé	08/02/2006	Valide	Commercialisée	03/05/2007

56 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 10 mg, comprimé pelliculé	24/09/2008	Valide	Commercialisée	02/10/2012
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 20 mg, comprimé pelliculé	24/09/2008	Valide	Commercialisée	02/10/2012
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 40 mg, comprimé pelliculé	24/09/2008	Valide	Commercialisée	02/10/2012
SIMVASTATINE ACTAVIS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	20/10/2005	Valide	Commercialisée	28/10/2010
SIMVASTATINE ACTAVIS 40 mg, comprimé pelliculé	20/10/2005	Valide	Commercialisée	06/02/2009
SIMVASTATINE ALMUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	13/12/2005	Valide	Commercialisée	26/05/2008
SIMVASTATINE ALMUS 40 mg, comprimé pelliculé	13/12/2005	Valide	Commercialisée	26/05/2008
SIMVASTATINE ALTER 20 mg, comprimé pelliculé sécable	21/09/2005	Valide	Commercialisée	11/05/2010
SIMVASTATINE ALTER 40 mg, comprimé pelliculé	20/06/2005	Valide	Commercialisée	07/12/2009
SIMVASTATINE ARROW 10 mg, comprimé pelliculé	08/02/2006	Valide	Commercialisée	03/05/2007
SIMVASTATINE ARROW 20 mg, comprimé pelliculé sécable	25/01/2005	Valide	Commercialisée	17/03/2008
SIMVASTATINE ARROW 40 mg, comprimé pelliculé	25/01/2005	Valide	Commercialisée	17/03/2008
SIMVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé	24/11/2006	Valide	Commercialisée	21/09/2010
SIMVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	23/04/2009	Valide	Commercialisée	21/09/2010
SIMVASTATINE BIOGARAN 40 mg, comprimé pelliculé	14/09/2007	Valide	Commercialisée	21/09/2010
SIMVASTATINE BLUEFISH PHARMACEUTICAL AB 10 mg, comprimé pelliculé	10/09/2008	Valide	Commercialisée	31/01/2011
SIMVASTATINE BLUEFISH PHARMACEUTICAL AB 20 mg, comprimé pelliculé	10/09/2008	Valide	Commercialisée	31/01/2011
SIMVASTATINE BLUEFISH PHARMACEUTICAL AB 40 mg, comprimé pelliculé	10/09/2008	Valide	Commercialisée	31/01/2011
SIMVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 20 mg, comprimé pelliculé sécable	03/01/2005	Valide	Commercialisée	03/05/2013
SIMVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 40 mg, comprimé pelliculé	03/01/2005	Valide	Commercialisée	03/05/2013

✉ Adressez vos observations sur le contenu de ce répertoire au responsable scientifique

Site optimisé pour  Internet Explorer 5.0 et  Netscape 6.0



Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• Rechercher par

Spécialité

commençant par
 contenant

simvastatine

• Autorisation

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le

Etat de l'autorisation

Commercialisation

• Document de référence

Type de document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'simvastatine' - Commercialisation Commercialisée

56 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
SIMVASTATINE CRISTERS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	22/03/2005	Valide	Commercialisée	24/10/2011
SIMVASTATINE CRISTERS 40 mg, comprimé pelliculé	22/03/2005	Valide	Commercialisée	24/10/2011
SIMVASTATINE EG 10 mg, comprimé pelliculé sécable	17/07/2006	Valide	Commercialisée	28/09/2009
SIMVASTATINE EG 20 mg, comprimé pelliculé sécable	25/01/2005	Valide	Commercialisée	11/09/2009
SIMVASTATINE EG 40 mg, comprimé pelliculé	25/04/2006	Valide	Commercialisée	04/03/2008
SIMVASTATINE EVOLUGEN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	18/10/2004	Valide	Commercialisée	09/06/2011
SIMVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé	13/02/2006	Valide	Commercialisée	09/06/2011
SIMVASTATINE GERDA 20 mg, comprimé pelliculé sécable	08/10/2008	Valide	Commercialisée	15/05/2013
SIMVASTATINE GERDA 40 mg, comprimé pelliculé	08/10/2008	Valide	Commercialisée	15/05/2013

56 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
SIMVASTATINE CRISTERS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	22/03/2005	Valide	Commercialisée	24/10/2011
SIMVASTATINE CRISTERS 40 mg, comprimé pelliculé	22/03/2005	Valide	Commercialisée	24/10/2011
SIMVASTATINE EG 10 mg, comprimé pelliculé sécable	17/07/2006	Valide	Commercialisée	28/09/2009
SIMVASTATINE EG 20 mg, comprimé pelliculé sécable	25/01/2005	Valide	Commercialisée	11/09/2009
SIMVASTATINE EG 40 mg, comprimé pelliculé	25/04/2006	Valide	Commercialisée	04/03/2008
SIMVASTATINE EVOLUGEN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	18/10/2004	Valide	Commercialisée	09/06/2011
SIMVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé	13/02/2006	Valide	Commercialisée	09/06/2011
SIMVASTATINE GERDA 20 mg, comprimé pelliculé sécable	08/10/2008	Valide	Commercialisée	15/05/2013
SIMVASTATINE GERDA 40 mg, comprimé pelliculé	08/10/2008	Valide	Commercialisée	15/05/2013
SIMVASTATINE ISOMED 10 mg, comprimé pelliculé sécable	05/06/2006	Valide	Commercialisée	28/11/2011
SIMVASTATINE ISOMED 20 mg, comprimé pelliculé sécable	05/07/2004	Valide	Commercialisée	18/01/2012
SIMVASTATINE ISOMED 40 mg, comprimé pelliculé sécable	02/10/2006	Valide	Commercialisée	28/11/2011
SIMVASTATINE MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé	31/05/2007	Valide	Commercialisée	25/09/2013
SIMVASTATINE MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	25/01/2005	Valide	Commercialisée	25/09/2013
SIMVASTATINE MYLAN 40 mg, comprimé pelliculé	25/01/2005	Valide	Commercialisée	25/09/2013
SIMVASTATINE PHR LAB 10 mg, comprimé pelliculé	09/08/2010	Valide	Commercialisée	24/03/2014
SIMVASTATINE PHR LAB 20 mg, comprimé pelliculé	09/08/2010	Valide	Commercialisée	24/03/2014
SIMVASTATINE PHR LAB 40 mg, comprimé pelliculé	09/08/2010	Valide	Commercialisée	24/03/2014
SIMVASTATINE RATIOPHARM 10 mg, comprimé pelliculé sécable	05/06/2006	Valide	Commercialisée	25/03/2014
SIMVASTATINE RATIOPHARM 20 mg, comprimé pelliculé sécable	03/06/2004	Valide	Commercialisée	25/03/2014

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

• Rechercher par

Spécialité

commençant par
 contenant

simvastatine

• Autorisation

Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) et le

Etat de l'autorisation

Commercialisation Commercialisée

• Document de référence

Type de document Sélectionnez un document

Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) et le

OK rafraîchir

Critères de recherche

Dénomination commençant par 'simvastatine' - Commercialisation Commercialisée

56 spécialités pharmaceutiques répondent à vos critères.

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation	Commercialisation	RCP
SIMVASTATINE RATIOPHARM 40 mg, comprimé pelliculé sécable	03/06/2004	Valide	Commercialisée	25/03/2014
SIMVASTATINE RPG 10 mg, comprimé pelliculé	07/07/2008	Valide	Commercialisée	16/08/2013
SIMVASTATINE RPG 20 mg, comprimé pelliculé	07/07/2008	Valide	Commercialisée	16/08/2013
SIMVASTATINE RPG 40 mg, comprimé pelliculé	07/07/2008	Valide	Commercialisée	16/08/2013
SIMVASTATINE SANDOZ 10 mg, comprimé pelliculé sécable	07/03/2007	Valide	Commercialisée	22/11/2012
SIMVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable	07/03/2007	Valide	Commercialisée	22/11/2012
SIMVASTATINE SANDOZ 40 mg, comprimé pelliculé	07/03/2007	Valide	Commercialisée	22/11/2012
SIMVASTATINE TEVA 10 mg, comprimé pelliculé	14/03/2005	Valide	Commercialisée	25/03/2014
SIMVASTATINE TEVA 20 mg, comprimé pelliculé	14/03/2005	Valide	Commercialisée	25/03/2014
SIMVASTATINE TEVA 40 mg, comprimé pelliculé	14/03/2005	Valide	Commercialisée	25/03/2014
SIMVASTATINE ZENTIVA 10 mg, comprimé pelliculé sécable	25/01/2005	Valide	Commercialisée	07/11/2013
SIMVASTATINE ZENTIVA 20 mg, comprimé pelliculé sécable	25/01/2005	Valide	Commercialisée	16/09/2013
SIMVASTATINE ZENTIVA 40 mg, comprimé pelliculé sécable	25/01/2005	Valide	Commercialisée	16/09/2013
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable	04/05/2009	Valide	Commercialisée	15/04/2011
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 20 mg, comprimé pelliculé sécable	04/05/2009	Valide	Commercialisée	17/05/2010
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 40 mg, comprimé pelliculé	04/05/2009	Valide	Commercialisée	17/05/2010

Annexe 5. Détails des résultats de l'analyse des des RCP/Notices

Annexe 5.1. Génériques

Spécialités	Date de mise à jour du RCP au 28/4/2014	RCP et notice patient à jour au 28/4/2014
ATORVASTATINE ACTAVIS 10 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ACTAVIS 20 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ACTAVIS 40 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ALMUS 10 mg, comprimé pelliculé	05/09/2013	OUI
ATORVASTATINE ALMUS 20 mg, comprimé pelliculé	05/09/2013	OUI
ATORVASTATINE ALMUS 40 mg, comprimé pelliculé	05/09/2013	OUI
ATORVASTATINE ALMUS 80 mg, comprimé pelliculé	05/09/2013	OUI
ATORVASTATINE ALTER 10 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ALTER 20 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ALTER 40 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ARROW 10 mg, comprimé pelliculé	02/05/2013	NON
ATORVASTATINE ARROW 20 mg, comprimé pelliculé	02/05/2013	NON
ATORVASTATINE ARROW 40 mg, comprimé pelliculé	02/05/2013	NON
ATORVASTATINE ARROW 80 mg, comprimé pelliculé	02/05/2013	NON
ATORVASTATINE BGR 10 mg, comprimé pelliculé	11/12/2013	NON
ATORVASTATINE BGR 20 mg, comprimé pelliculé	11/12/2013	NON
ATORVASTATINE BGR 40 mg, comprimé pelliculé	11/12/2013	NON
ATORVASTATINE BGR 80 mg, comprimé pelliculé	11/12/2013	NON
ATORVASTATINE BLUEFISH 10 mg, comprimé pelliculé	08/01/2014	NON
ATORVASTATINE BLUEFISH 20 mg, comprimé pelliculé	08/01/2014	NON

ATORVASTATINE BLUEFISH 40 mg, comprimé pelliculé	08/01/2014	NON
ATORVASTATINE BLUEFISH 80 mg, comprimé pelliculé	11/12/2013	NON
ATORVASTATINE CRISTERS 10 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE CRISTERS 20 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE CRISTERS 40 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE CRISTERS 80 mg, comprimé pelliculé	05/04/2013	OUI
ATORVASTATINE EG 10 mg, comprimé pelliculé	24/05/2013	OUI
ATORVASTATINE EG 20 mg, comprimé pelliculé	24/05/2013	OUI
ATORVASTATINE EG 40 mg, comprimé pelliculé	24/05/2013	OUI
ATORVASTATINE EG 80 mg, comprimé pelliculé	24/05/2013	OUI
ATORVASTATINE EVOLUGEN 10 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE EVOLUGEN 20 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE EVOLUGEN 80 mg, comprimé pelliculé	16/05/2013	OUI
ATORVASTATINE ISOMED 10 mg, comprimé pelliculé	RCP et notice non disponibles	?
ATORVASTATINE ISOMED 20 mg, comprimé pelliculé	RCP et notice non disponibles	?
ATORVASTATINE ISOMED 40 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ISOMED 80 mg, comprimé pelliculé	21/05/2013	OUI
ATORVASTATINE KRKA 10 mg, comprimé pelliculé	20/01/2014	OUI
ATORVASTATINE KRKA 20 mg, comprimé pelliculé	20/01/2014	OUI
ATORVASTATINE KRKA 40 mg, comprimé pelliculé	20/01/2014	OUI
ATORVASTATINE KRKA 80 mg, comprimé pelliculé	20/01/2014	OUI
ATORVASTATINE MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé	03/09/2013	NON

ATORVASTATINE MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé	03/09/2013	NON
ATORVASTATINE MYLAN 40 mg, comprimé pelliculé	03/09/2013	NON
ATORVASTATINE MYLAN 80 mg, comprimé pelliculé	03/09/2013	NON
ATORVASTATINE MYLAN PHARMA 20 mg, comprimé pelliculé	27/09/2012	OUI
ATORVASTATINE PFIZER 10 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE PFIZER 20 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE PFIZER 40 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE PFIZER 80 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE PHR LAB 10 mg, comprimé pelliculé	24/03/2014	OUI
ATORVASTATINE PHR LAB 20 mg, comprimé pelliculé	24/03/2014	OUI
ATORVASTATINE PHR LAB 40 mg, comprimé pelliculé	24/03/2014	OUI
ATORVASTATINE PHR LAB 80 mg, comprimé pelliculé	24/03/2014	OUI
ATORVASTATINE RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES 80 mg, comprimé pelliculé	30/03/2012	NON
ATORVASTATINE RATIO 10 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
ATORVASTATINE RATIO 20 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
ATORVASTATINE RATIO 40 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
ATORVASTATINE RATIO 80 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
ATORVASTATINE RPG 10 mg, comprimé pelliculé	30/01/2014	OUI
ATORVASTATINE RPG 20 mg, comprimé pelliculé	30/01/2014	OUI
ATORVASTATINE RPG 40 mg, comprimé pelliculé	30/01/2014	OUI
ATORVASTATINE SANDOZ 10 mg, comprimé pelliculé	03/09/2013	OUI
ATORVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable	18/07/2013	OUI
ATORVASTATINE SANDOZ 40 mg, comprimé pelliculé quadrisécable	18/07/2013	OUI

ATORVASTATINE SANDOZ 80 mg, comprimé pelliculé	26/11/2013	OUI
ATORVASTATINE TEVA SANTE 10 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
ATORVASTATINE TEVA SANTE 20 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
ATORVASTATINE TEVA SANTE 40 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
ATORVASTATINE TEVA SANTE 80 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 10 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 20 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 40 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ZENTIVA LAB 80 mg, comprimé pelliculé	29/04/2013	OUI
ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé	20/06/2012	NON
ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 20 mg, comprimé pelliculé	21/06/2012	NON
ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 40 mg, comprimé pelliculé	17/09/2012	NON
ATORVASTATINE ZYDUS FRANCE 80 mg, comprimé pelliculé	21/06/2012	NON
FLUVASTATINE ACTAVIS 20 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ACTAVIS 40 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ACTAVIS L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ARROW L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE BIOGARAN 40 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE BIOGARAN L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE CRISTERS L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE EG 20 mg, gélule	30/08/2013	NON
FLUVASTATINE EG 40 mg, gélule	30/08/2013	NON
FLUVASTATINE EG L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE EVOLUGEN 20 mg, gélule	20/06/2013	NON
FLUVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, gélule	20/06/2013	NON
FLUVASTATINE EVOLUGEN L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ISOMED 20 mg, gélule	04/12/2013	OUI

FLUVASTATINE ISOMED 40 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ISOMED L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE MYLAN 20 mg, gélule	RCP et notice non disponibles	?
FLUVASTATINE MYLAN 40 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE MYLAN LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	06/10/2008	NON
FLUVASTATINE RANBAXY L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE RATIOPHARM 20 mg, gélule	10/09/2013	NON
FLUVASTATINE RATIOPHARM L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	25/03/2014	OUI
FLUVASTATINE SANDOZ 20 mg, gélule	09/11/2009	NON
FLUVASTATINE SANDOZ 40 mg, gélule	09/11/2009	NON
FLUVASTATINE SANDOZ LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	30/04/2012	NON
FLUVASTATINE TEVA 20 mg, gélule	25/03/2014	OUI
FLUVASTATINE TEVA 40 mg, gélule	25/03/2014	OUI
FLUVASTATINE TEVA L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	27/03/2014	OUI
FLUVASTATINE ZENTIVA 20 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ZENTIVA 40 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ZENTIVA L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ZYDUS 20 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ZYDUS 40 mg, gélule	04/12/2013	OUI
FLUVASTATINE ZYDUS L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	04/12/2013	OUI
PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé	02/09/2010	NON
PRAVASTATINE ACCORD 20 mg, comprimé	04/05/2011	NON
PRAVASTATINE ACCORD 40 mg, comprimé	04/05/2011	NON
PRAVASTATINE ACTAVIS 20 mg, comprimé	04/10/2013	OUI
PRAVASTATINE ACTAVIS 40 mg, comprimé	04/10/2013	OUI
PRAVASTATINE ALMUS 20 mg, comprimé sécable	22/02/2008	NON
PRAVASTATINE ALMUS 40 mg, comprimé	22/02/2008	NON
PRAVASTATINE ALS 20 mg, comprimé sécable	24/03/2014	OUI
PRAVASTATINE ALS 40 mg, comprimé sécable	24/03/2014	OUI
PRAVASTATINE ALTER 20 mg, comprimé sécable	23/07/2013	NON
PRAVASTATINE ALTER 40 mg, comprimé	23/07/2013	NON
PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 10 mg, comprimé	22/02/2008	NON
PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 20 mg, comprimé sécable	25/04/2008	NON
PRAVASTATINE ARROW GENERIQUES 40 mg, comprimé	28/10/2008	NON
PRAVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable	18/09/2012	OUI
PRAVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	18/09/2012	OUI
PRAVASTATINE BIOGARAN 40 mg, comprimé	18/09/2012	OUI

pelliculé		
PRAVASTATINE CRISTERS 10 mg, comprimé	23/12/2009	NON
PRAVASTATINE CRISTERS 20 mg, comprimé sécable	23/12/2009	NON
PRAVASTATINE CRISTERS 40 mg, comprimé	23/12/2009	NON
PRAVASTATINE EG 10 mg, comprimé pelliculé sécable	24/07/2013	OUI
PRAVASTATINE EG 20 mg, comprimé pelliculé sécable	24/07/2013	OUI
PRAVASTATINE EG 40 mg, comprimé pelliculé	24/07/2013	OUI
PRAVASTATINE EVOLUGEN 10 mg, comprimé pelliculé sécable	02/10/2012	OUI
PRAVASTATINE EVOLUGEN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	RCP et notice non disponibles	?
PRAVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé	02/10/2012	OUI
PRAVASTATINE GERDA 20 mg, comprimé	15/05/2013	NON
PRAVASTATINE GERDA 40 mg, comprimé	15/05/2013	NON
PRAVASTATINE ISOMED 20 mg, comprimé sécable	04/10/2013	OUI
PRAVASTATINE ISOMED 40 mg, comprimé	04/10/2013	OUI
PRAVASTATINE LBR 20 mg, comprimé sécable	03/05/2013	NON
PRAVASTATINE LBR 40 mg, comprimé	03/05/2013	NON
PRAVASTATINE MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable	05/09/2012	OUI
PRAVASTATINE MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	27/09/2012	OUI
PRAVASTATINE MYLAN 40 mg, comprimé pelliculé	27/09/2012	OUI
PRAVASTATINE PHR LAB 10 mg, comprimé sécable	24/03/2014	OUI
PRAVASTATINE PHR LAB 20 mg, comprimé sécable	24/03/2014	OUI
PRAVASTATINE PHR LAB 40 mg, comprimé sécable	24/03/2014	OUI
PRAVASTATINE RATIO 10 mg, comprimé	12/04/2013	NON
PRAVASTATINE RATIO 20 mg, comprimé	12/04/2013	NON
PRAVASTATINE RATIO 40 mg, comprimé	17/04/2013	NON
PRAVASTATINE RATIOPHARM 10 mg, comprimé sécable	RCP et notice non disponibles	?
PRAVASTATINE RATIOPHARM 20 mg, comprimé sécable	25/03/2014	OUI
PRAVASTATINE RATIOPHARM 40 mg, comprimé	25/03/2014	OUI
PRAVASTATINE RPG 20 mg, comprimé sécable	04/12/2013	OUI
PRAVASTATINE RPG 40 mg, comprimé	04/12/2013	OUI
PRAVASTATINE SANDOZ 10 mg, comprimé sécable	27/09/2012	OUI
PRAVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé	27/09/2012	OUI

sécable		
PRAVASTATINE SANDOZ 40 mg, comprimé	27/09/2012	OUI
PRAVASTATINE TEVA 10 mg, comprimé	25/03/2014	NON
PRAVASTATINE TEVA 20 mg, comprimé	25/03/2014	NON
PRAVASTATINE TEVA 40 mg, comprimé	25/03/2014	NON
PRAVASTATINE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable	29/08/2011	NON
PRAVASTATINE ZENTIVA 20 mg, comprimé sécable	16/07/2013	NON
PRAVASTATINE ZENTIVA 40 mg, comprimé	24/07/2013	NON
PRAVASTATINE ZYDUS 20 mg, comprimé sécable	03/08/2009	NON
PRAVASTATINE ZYDUS 40 mg, comprimé	03/08/2009	NON
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 10 mg, comprimé pelliculé	02/10/2012	NON
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 20 mg, comprimé pelliculé	02/10/2012	NON
SIMVASTATINE ACCORD HEALTHCARE 40 mg, comprimé pelliculé	02/10/2012	NON
SIMVASTATINE ACTAVIS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	28/10/2010	NON
SIMVASTATINE ACTAVIS 40 mg, comprimé pelliculé	06/02/2009	NON
SIMVASTATINE ALMUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	26/05/2008	NON
SIMVASTATINE ALMUS 40 mg, comprimé pelliculé	26/05/2008	NON
SIMVASTATINE ALTER 20 mg, comprimé pelliculé sécable	11/05/2010	NON
SIMVASTATINE ALTER 40 mg, comprimé pelliculé	07/12/2009	NON
SIMVASTATINE ARROW 10 mg, comprimé pelliculé	03/05/2007	NON
SIMVASTATINE ARROW 20 mg, comprimé pelliculé sécable	17/03/2008	NON
SIMVASTATINE ARROW 40 mg, comprimé pelliculé	17/03/2008	NON
SIMVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé	21/09/2010	NON
SIMVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	21/09/2010	NON
SIMVASTATINE BIOGARAN 40 mg, comprimé pelliculé	21/09/2010	NON
SIMVASTATINE BLUEFISH PHARMACEUTICAL AB 10 mg, comprimé pelliculé	31/01/2011	NON
SIMVASTATINE BLUEFISH PHARMACEUTICAL AB 20 mg, comprimé pelliculé	31/01/2011	NON
SIMVASTATINE BLUEFISH PHARMACEUTICAL AB 40 mg, comprimé pelliculé	31/01/2011	NON
SIMVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 20 mg, comprimé pelliculé sécable	03/05/2013	NON

SIMVASTATINE BOUCHARA RECORDATI 40 mg, comprimé pelliculé	03/05/2013	NON
SIMVASTATINE CRISTERS 20 mg, comprimé pelliculé sécable	24/10/2011	NON
SIMVASTATINE CRISTERS 40 mg, comprimé pelliculé	24/10/2011	NON
SIMVASTATINE EG 10 mg, comprimé pelliculé sécable	28/09/2009	NON
SIMVASTATINE EG 20 mg, comprimé pelliculé sécable	11/09/2009	NON
SIMVASTATINE EG 40 mg, comprimé pelliculé	04/03/2008	NON
SIMVASTATINE EVOLUGEN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	09/06/2011	NON
SIMVASTATINE EVOLUGEN 40 mg, comprimé pelliculé	09/06/2011	NON
SIMVASTATINE GERDA 20 mg, comprimé pelliculé sécable	15/05/2013	NON
SIMVASTATINE GERDA 40 mg, comprimé pelliculé	15/05/2013	NON
SIMVASTATINE ISOMED 10 mg, comprimé pelliculé sécable	28/11/2011	NON
SIMVASTATINE ISOMED 20 mg, comprimé pelliculé sécable	18/01/2012	NON
SIMVASTATINE ISOMED 40 mg, comprimé pelliculé sécable	28/11/2011	NON
SIMVASTATINE MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé	25/09/2013	OUI
SIMVASTATINE MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable	25/09/2013	OUI
SIMVASTATINE MYLAN 40 mg, comprimé pelliculé	25/09/2013	OUI
SIMVASTATINE PHR LAB 10 mg, comprimé pelliculé	24/03/2014	NON
SIMVASTATINE PHR LAB 20 mg, comprimé pelliculé	24/03/2014	NON
SIMVASTATINE PHR LAB 40 mg, comprimé pelliculé	24/03/2014	NON
SIMVASTATINE RATIOPHARM 10 mg, comprimé pelliculé sécable	25/03/2014	NON
SIMVASTATINE RATIOPHARM 20 mg, comprimé pelliculé sécable	25/03/2014	NON
SIMVASTATINE RATIOPHARM 40 mg, comprimé pelliculé sécable	25/03/2014	NON
SIMVASTATINE RPG 10 mg, comprimé pelliculé	16/08/2013	OUI
SIMVASTATINE RPG 20 mg, comprimé pelliculé	16/08/2013	OUI
SIMVASTATINE RPG 40 mg, comprimé pelliculé	16/08/2013	OUI
SIMVASTATINE SANDOZ 10 mg, comprimé pelliculé sécable	22/11/2012	NON
SIMVASTATINE SANDOZ 20 mg, comprimé pelliculé sécable	22/11/2012	NON
SIMVASTATINE SANDOZ 40 mg, comprimé pelliculé	22/11/2012	NON
SIMVASTATINE TEVA 10 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI

SIMVASTATINE TEVA 20 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
SIMVASTATINE TEVA 40 mg, comprimé pelliculé	25/03/2014	OUI
SIMVASTATINE ZENTIVA 10 mg, comprimé pelliculé sécable	07/11/2013	NON
SIMVASTATINE ZENTIVA 20 mg, comprimé pelliculé sécable	16/09/2013	OUI
SIMVASTATINE ZENTIVA 40 mg, comprimé pelliculé sécable	16/09/2013	OUI
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimé pelliculé sécable	15/04/2011	NON
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 20 mg, comprimé pelliculé sécable	17/05/2010	NON
SIMVASTATINE ZYDUS FRANCE 40 mg, comprimé pelliculé	17/05/2010	NON

Annexe 5.2. Princeps seuls ou en association

Spécialités	Date de mise à jour au 28/4/2014	RCP et notice patient à jour au 28/4/2014
CADUET 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé	25/11/2013	OUI
CADUET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé	25/11/2013	OUI
CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé	14/03/2014	OUI
CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé	12/03/2014	OUI
CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé	12/03/2014	OUI
ELISOR 10 mg, comprimé sécable	11/06/2012	NON
ELISOR 20 mg, comprimé sécable	11/06/2012	NON
ELISOR 40 mg, comprimé	11/06/2012	NON
FRACTAL 20 mg, gélule	05/12/2013	OUI
FRACTAL 40 mg, gélule	05/12/2013	OUI
FRACTAL L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	05/12/2013	OUI
INEGY 10 mg/20 mg, comprimé	25/10/2013	NON
INEGY 10 mg/40 mg, comprimé	25/10/2013	NON
LESCOL 20 mg, gélule	30/05/2012	NON
LESCOL 40 mg, gélule	26/04/2012	NON
LESCOL L.P. 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée	14/03/2012	NON
LODALES 20 mg, comprimé pelliculé	27/09/2012	NON
LODALES 40 mg, comprimé pelliculé	27/09/2012	NON
PRAVADUAL, comprimé	27/02/2012	NON
TAHOR 10 mg, comprimé à croquer	12/03/2014	OUI

TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé	RCP et notice non disponibles	?
TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé	12/03/2014	OUI
TAHOR 20 mg, comprimé à croquer	12/03/2014	OUI
TAHOR 20 mg, comprimé pelliculé	12/03/2014	OUI
TAHOR 40 mg, comprimé pelliculé	12/03/2014	OUI
TAHOR 80 mg, comprimé pelliculé	12/03/2014	OUI
VASTEN 10 mg, comprimé sécable	30/11/2006	NON
VASTEN 20 mg, comprimé sécable	09/04/2013	NON
VASTEN 40 mg, comprimé	09/04/2013	NON
VYTORIN 10 mg/20 mg, comprimé	25/10/2013	NON
VYTORIN 10 mg/40 mg, comprimé	25/10/2013	NON
ZOCOR 20 mg, comprimé pelliculé sécable	15/12/2011	NON
ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé	15/12/2011	NON
ZOCOR 5 mg, comprimé pelliculé	02/11/2011	NON

Annexe 6. Extrait de l'alerte de l'EMA de mars 2012 [11]

HMG-CoA reductase inhibitors – Risk of new onset diabetes

HMG-CoA reductase inhibitors (statins) may increase the risk of new onset diabetes in patients already at risk of developing the disease. Patients at risk need monitoring; however the risk-benefit balance remains clearly positive.

Following the publication of a meta-analysis which reported that therapy with HMG-CoA reductase inhibitors (statins) overall was associated with a slightly increased risk for the development of new onset diabetes (NOD), the PhVWP conducted a review of this risk based on all available data. The PhVWP concluded that HMG-CoA reductase inhibitors may increase the risk of NOD in patients already at risk of developing this disease, but that overall the risk-benefit balance remains clearly positive, given the benefit of HMG-CoA reductase inhibitors in reducing major cardiovascular events. A warning should therefore be included in the product information of all HMG-CoA reductase inhibitors authorised in the EU³ aiming at monitoring of patients at risk (see Annex 2 for the Summary Assessment Report).

The PhVWP informed the CMDh accordingly. For the final wording to be included in the product information, i.e. the summaries of product characteristics (SmPCs) and package leaflets (PLs), as well as practical information on implementation, interested readers are advised to consult the HMA website (<http://www.hma.eu/cmdh.html>) for upcoming information.

The CHMP will be informed of the PhVWP recommendation with regard to the centrally authorised product PRAVAFENIX, containing pravastatin in combination with fenofibrate (for the latest product information see

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines/001243/human_med_001429.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&murl=menus/medicines/medicines.jsp).

Annexe 7. Extrait de l'avis de la commission de la transparence de mars 2014 concernant la rosuvastatine [21]

Ces études ont comparé des posologies non équivalentes ; en effet, si la rosuvastatine a été administrée à dose initiale de 10 ou 20 mg, l'atorvastatine n'a été administrée qu'à la dose initiale de 40 mg (les dosages de 10 ou 20 mg n'ont pas été testés). Aussi, ces études ne seront pas développées dans cet avis.

Les méta-analyses Sattar⁶ et de Rajpathak⁷

Ces méta-analyses, qui ont inclus respectivement, 91140 et 57593 patients, ont par ailleurs montré une augmentation de l'incidence des nouveaux cas de DT2 chez les patients traités par statine (respectivement 9% [HR 1,09, IC 95% 1,02-1,17] et 13% [RR 1,13 IC 95% 1,03-1,23]).

Les autorités de santé américaines et européennes ont analysé les résultats de méta-analyses ainsi que des données épidémiologiques concernant la survenue de nouveaux cas de diabète chez les patients traités par statines et ont conclu que la survenue de DT2 était un effet de classe commun à toutes les statines. La FDA, par son avis du 28 février 2012, et l'EMA par l'intermédiaire du *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) de mars 2012, ont donc imposé aux firmes commercialisant une statine d'ajouter cet effet indésirable aux résumés des caractéristiques du produit. Un texte harmonisé pour l'ensemble des statines a été établi ; le RCP de CRESTOR, qui comprenait déjà l'effet indésirable « diabète de type 2 », a été mis à jour.

04.2.2. Données issues des PSUR

► L'analyse des PSUR couvrant la période du 7 novembre 2007 au 6 novembre 2012 permet d'estimer l'exposition des patients entre 14,1 et 94,2 millions patients années. Au cours de cette période, 24 304 événements indésirables ont été observés dont 5 486 graves et inattendus. Les plus fréquents ont été des atteintes.

s cardiaques (bradycardie) des atteintes du système nerveux (syncopes liées à des hypotensions).

► En parallèle de la Pharmacovigilance classique, les mesures additionnelles suivantes ont été mises en place dans le cadre du PGR européen au cours de la période couverte par les cinq derniers PSURs :

- Questionnaires de Pharmacovigilance complémentaires pour la documentation des cas relatifs aux risques identifiés et potentiels importants sous surveillance particulière,
- Revue détaillée des événements musculaires, hépatiques et rénaux chez les patients traités par rosuvastatine en comparaison avec les patients traités par un placebo dans le cadre d'études cliniques à long terme (études AURORA et JUPITER),
- Réalisation de deux études cliniques prospectives chez des patients présentant une pathologie rénale chronique dans le but d'étudier les effets rénaux potentiels de la rosuvastatine (études PLANET),
- Réalisation d'une étude de pharmacocinétique et d'une étude de pharmacodynamique chez l'enfant (étude PLUTO),
- Réalisation d'une étude clinique de deux ans en ouvert d'efficacité et de tolérance à long terme chez des enfants âgés de 6 à 18 ans en accord avec le plan d'investigation pédiatrique (étude CHARON).

Au cours de la période du 07 novembre 2007 au 06 novembre 2011, les mises à jour suivantes du PGR ont été effectuées et notamment l'intégration comme risque :

- important identifié des : « effets urinaires », « réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire et angio-œdème) », « dépression », « troubles du sommeil (incluant insomnie et cauchemars) », « myoglobulinémie/myoglobulinurie dans le cadre d'une rhabdomyolyse et d'une myopathie » et « interactions médicamenteuses avec différents inhibiteurs de protéases en association avec le ritonavir ».

⁶ Naveed Sattar et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.

⁷ Swapnil N Rajpathak et al. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*, Volume 32, No 10, October 2009 ; 1924-29.

04.5 Stratégie thérapeutique^{10,11,12,13}

Les données acquises de la science sur les dyslipidémies et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles confirment que les statines sont des médicaments de première intention.

L'hypercholestérolémie de l'enfant est une pathologie rare. L'enfant doit bénéficier de conseils hygiéno-diététiques. Lorsque ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être proposé. La prescription d'un hypolipémiant relève du spécialiste et est en règle générale réservée aux formes familiales avec élévation importante du LDL-cholestérol. Dans ce contexte, les statines sont recommandées en première intention et les patients peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine, la pravastatine ou l'atorvastatine.

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire (estimé soit par la sommation de différents facteurs de risque, soit à l'aide de modèles de risque), les mesures de prévention primaire visent à éviter ou à retarder la survenue des événements coronariens et cardio-vasculaires.

Chez ces patients, le traitement médicamenteux doit être instauré le plus tôt possible (Grade B) et intégré dans une prise en charge globale associant des mesures hygiéno-diététiques ; dans cette indication, les patients peuvent recevoir indifféremment la rosuvastatine, l'atorvastatine, la simvastatine ou la pravastatine.

¹⁰ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005.

¹¹ Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS 2011, European Heart Journal; 32: 1769–818.

¹² « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines » – HAS juillet 2010

¹³ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

05.1 Service Médical Rendu

Traitement des hypercholestérolémies :

► Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.

► Dans ces indications, l'efficacité de CRESTOR a été démontrée sur des critères biologiques. Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines ayant démontré un bénéfice clinique.

Chez les enfants et adolescents avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, l'efficacité a été démontrée uniquement sur un critère biologique, la réduction du taux de LDL-c. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, représentées essentiellement par les autres statines.

Intérêt de Santé publique rendu :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie est majeur.

Pour la majorité des patients en prévention primaire, présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques étaient déjà théoriquement couverts par l'utilisation des autres statines disponibles et ayant démontré un bénéfice clinique.

Au vu des données actuellement disponibles (portant sur des critères intermédiaires biologiques lipidiques (méta-analyse VOYAGER) ou échographique (essai randomisé SATURN sur la régression de la plaque d'athérome), l'impact sur la morbi-mortalité n'est pas démontré pour CRESTOR chez les patients en prévention primaire, à la différence d'autres statines.

De plus, un impact négatif du fait de l'augmentation du risque de diabète de type II chez les patients traités par statines est à prendre en compte.

En conséquence, l'absence d'intérêt de santé publique attribuée à CRESTOR dans cette indication est confirmée.



En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR (rosuvastatine) reste important dans les indications : Traitement des hypercholestérolémies :

- Adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus avec hypercholestérolémies pures (type IIa incluant les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes) ou dyslipidémies mixtes (type IIb) en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante.
- Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés ».

Prévention cardiovasculaire :

► Les affections cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire peuvent engager le pronostic vital.

► La rosuvastatine, d'après son libellé d'AMM, entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (sans antécédent cardiovasculaire).

► La rosuvastatine est un traitement de première intention.

► En prévention primaire, la simvastatine, la pravastatine et l'atorvastatine constituent des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de Santé publique rendu :

Le fardeau de santé publique des affections cardio-vasculaires est majeur. Dans la sous-population de patients à haut risque cardiovasculaire, il peut être qualifié d'important compte tenu de la fréquence et de la gravité des événements cardio-vasculaires.

La réduction de la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires constitue un besoin de santé publique (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Au vu des données disponibles (étude JUPITER, études post-inscription, données de tolérance), la taille de l'impact du traitement par rosuvastatine CRESTOR à une dose de 20 mg par jour sur la morbidité des patients est importante avec une diminution de la fréquence des événements cardiovasculaires.

Cependant, un impact négatif du fait de l'augmentation du risque de diabète de type II chez les patients traités par statines est à prendre en compte.

Par conséquent, l'impact populationnel de la spécialité CRESTOR chez les patients à haut risque cardiovasculaire est modéré.

L'impact de CRESTOR sur la qualité de vie des patients n'a pas été documenté. L'impact qui était attendu sur l'organisation des soins du fait de la réduction du nombre d'hospitalisations pour revascularisation artérielle, n'a pas été documenté et ne peut être quantifié.

La réponse au besoin de santé publique est partielle compte tenu de l'existence d'autres statines et de l'effet classe des statines sur la mortalité toute cause.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu faible qui était attendu pour CRESTOR chez les patients à haut risque cardiovasculaire est confirmé.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CRESTOR (rosuvastatine) reste important dans l'indication « Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques), en complément de la correction des autres facteurs de risque ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :** Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 8. Lettres adressées aux auteurs pour obtenir des précisions

Annexe 8.1. Lettre au Pr Mills

Dear Pr Mills,

I am a french medical student at the university of Limoges in France. I realize my doctoral thesis, under the direction of Philippe NICOT (PhD), about the diabetogenic effect of statins.

I have some questions about your meta-analysis: Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials published in 2011. (1)

1- Your assessment had included 17 RCTs. But you have quoted 16 references in the article: (1)=4S, (40)=LIPID, (44)= REGRESS, (58)= CORONA, (59)= PROSPER, (60)= HPS, (64)= ASCOT-LLA, (70)= WOSCOPS, (74)=PMSG, (76)=JUPITER, (88)=ATHEROMA, (99)= MEGA, (62)= AFCAPS/TEXCAPS, (63)= ALLHAT-LLT, (85)= GISSI-HF, and (89)= GISSI-Prevenzione.

Who is the one missing?

2- You have enrolled 111 003 patients for the assessment of the incident diabetes. But I don't understand how you find this number of participant?

3- There were 2215 new incident diabetes in the statins group. It's less than the 2226 found by Sattar and al.(2), with only 13 RCTs. These 13 RCTS are included in the 17 RCTS used for your assessment of the risk of incident diabetes.

Could you explain me how you found these 2215 + 2048 new incident diabetes in your meta-analysis?

Thank you so much, for your answers.

Your faithfully

Frédéric STAMBACH

Université de Limoges, France

Philippe NICOT

Université de Limoges, France

Annexe 8.2. Lettre au Pr Finegold

Dear Pr Finegold,

I am a french medical student in general practice at the university of Limoges in France. I realize my doctoral thesis, under the direction of Philippe NICOT (PhD), about the diabetogenic effect of statins.

I have one question about your recent systematic review published in march 2014 in the European Journal of Preventive Cardiology: What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice (1).

In your article, the rate of developing diabetes with statin was 3%, and 2.4% with placebo.

What are the trials which have supported your assessment? For example when you have quoted PROSPER, there was no clear reference. In our analysis there is first the 2002 publication, by Shepperd and all in the Lancet where no new onset diabetes were declared. And Sattar en 2010, who had explained "For trials with unpublished information, we requested and received data according to a formal question sheet (web appendix p 1). Questions were about the number of participants who did not have diabetes at baseline, the number developing diabetes, and change in LDL-cholesterol concentration over time by randomisation group, plus baseline body-mass index (BMI), baseline age, and the methods used to diagnose diabetes." So There is new onset diabetes in PROSPER.

Thank you so much for the light you will give us.

Your faithfully.

Frédéric STAMBACH

Université de Limoges, France

Philippe NICOT

Université de Limoges, France

Annexe 8.3. Lettre au Pr Zaharan

Dear Dr Zaharan,

I am a french medical student in general practice at the university of Limoges in France. I realize my doctoral thesis, under the direction of Philippe NICOT (PhD), about the diabetogenic effect of statins.

I have some questions about your recent study : Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population, published in the British Journal of Clinical Pharmacology in march 2013 (1).

Different results are published in the abstract, the text and the table.

1- In the abstract the risk of new onset diabetes for all statins is HR 1.18 (95% CI 1.15-1.22), for the rosuvastatin HR 1.41 (95% CI 1.31-1.52) for the atorvastatin HR 1.23 (95% CI 1.19-1.27), and for the simvastatin HR 1.15 (95% CI 1.05-1.25). But in the article the results are not the same (p1121, table 2) , the adjusted Hazard ratio are: 1.20 (95% CI 1.17-1.23) for all statins, 1.42 (95% CI 1.33-1.52) for the rosuvastatin, 1.25 (95% CI 1.21-1.28) for the atorvastatin, 1.14 (95% CI 1.06-1.23) for the simvastatin. Which ones are the good results?

2- In the table 2 (p1121) the number of patients who received statins is 195 663, but when i add the patients for each statin in this table 2 i find a total of 196 677patients. In the article (p 1120) the number is 239 628 patients who received a statin. What is the good number of patients? Why haven't you included the patients who received the lovastatin and the pitavastatin?

3- In the table 2 (p1121), the number of patients with new onset diabetes for all statins is 11 591, but when i add the patients for each statin i find 10 250 patients with new onset diabetes. In the results part of the article (p 1121), the number of new onset diabetes for the patients treated with statins is 9253. What is the right number of the new onset diabetes?

Is these questions could modified the results of the HRs?

Thank you so much for the light you will give us.

Your faithfully.

Frédéric STAMBACH

Université de Limoges, France

Philippe NICOT

Université de Limoges, France

(1) Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. Br J Clin Pharmacol. avr 2013;75(4):1118-1124.

Annexe 9. Lettre au Pr Maraninchi

Monsieur le Directeur Général,

[...]

Mon interne Frédérick Stambach, réalise sa thèse sur le thème des diabètes survenant sous statines, suite à la découverte à mon cabinet de plusieurs cas possibles pour lesquels nous avons fait des notifications auprès du CPRV de Limoges. Par ailleurs plusieurs publications internationales ont décrit depuis 2 ans cet effet. Une thèse nous a donc semblé nécessaire d'autant que, d'après ce que nous avons compris, notre premier cas déclaré, est la première notification effectuée en France.

Nous souhaiterions donc avoir des informations sur les différentes notifications figurant dans la banque de données nationale de Pharmacovigilance de l'ANSM. Les notifications peuvent avoir été faites sous l'intitulé de diabète, d'élévation de la glycémie, ou d'amélioration de l'équilibre glycémique après arrêt de la statine.

Est-il possible également de savoir quelles sont les cas notifiés à l'international ?

Je vous prie de croire à l'expression de nos sentiments respectueux.

Dr Nicot Philippe
Frédérick Stambach



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] MILLS E. J., WU P., CHONG G., GHEMENT I., SINGH S., AKL E. A., EYAWO O., GUYATT G., BERWANGER O., BRIEL M. « Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials ». *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* [En ligne]. février 2011. Vol. 104, n°2, p. 109-124. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcq165> >
- [2] ASSURANCE MALADIE. *Usages des statines* [En ligne]. mai 2013. Disponible sur : < http://www.urml-oi.net/infos_temps_2013/Usage_statines_mai_2013.pdf >
- [3] SATTAR N., PREISS D., MURRAY H. M., WELSH P., BUCKLEY B. M., DE CRAEN A. J. M., SESHASAI S. R. K., MCMURRAY J. J., FREEMAN D. J., JUKEMA J. W., MACFARLANE P. W., PACKARD C. J., STOTT D. J., WESTENDORP R. G., SHEPHERD J., DAVIS B. R., PRESSEL S. L., MARCHIOLI R., MARFISI R. M., MAGGIONI A. P., TAVAZZI L., TOGNONI G., KJEKSHUS J., PEDERSEN T. R., COOK T. J., GOTTO A. M., CLEARFIELD M. B., DOWNS J. R., NAKAMURA H., OHASHI Y., MIZUNO K., RAY K. K., FORD I. « Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials ». *Lancet* [En ligne]. 27 février 2010. Vol. 375, n°9716, p. 735-742. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6) >
- [4] FINEGOLD J. A., MANISTY C. H., GOLDACRE B., BARRON A. J., FRANCIS D. P. « What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice ». *Eur. J. Prev. Cardiol.* [En ligne]. 1 avril 2014. Vol. 21, n°4, p. 464-474. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/2047487314525531> > (consulté le 19 mars 2014)
- [5] WATERS D. D., HO J. E., DEMICCO D. A., BREAZNA A., ARSENAULT B. J., WUN C.-C., KASTELEIN J. J., COLHOUN H., BARTER P. « Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. 5 avril 2011. Vol. 57, n°14, p. 1535-1545. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.047> >
- [6] PREISS D, SESHASAI S, WELSH P, ET AL. « Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis ». *JAMA* [En ligne]. 22 juin 2011. Vol. 305, n°24, p. 2556-2564. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.860> > (consulté le 20 mars 2014)
- [7] ZAHARAN N. L., WILLIAMS D., BENNETT K. « Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population ». *Br. J. Clin. Pharmacol.* [En ligne]. avril 2013. Vol. 75, n°4, p. 1118-1124. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x> >
- [8] WANG K.-L., LIU C.-J., CHAO T.-F., HUANG C.-M., WU C.-H., CHEN S.-J., CHEN T.-J., LIN S.-J., CHIANG C.-E. « Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. 2 octobre 2012. Vol. 60, n°14, p. 1231-1238. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.019> >

- [9] CARTER A. A., GOMES T., CAMACHO X., JUURLINK D. N., SHAH B. R., MAMDANI M. M. « Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study ». *BMJ* [En ligne]. 23 mai 2013. Vol. 346, n°may23 4, p. f2610-f2610. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f2610> > (consulté le 9 avril 2014)
- [10] CURRIE O., MANGIN D., WILLIMAN J., MCKINNON-GEE B., BRIDGFORD P. « The comparative risk of new-onset diabetes after prescription of drugs for cardiovascular risk prevention in primary care: a national cohort study ». *BMJ Open* [En ligne]. 11 janvier 2013. Vol. 3, n°11, p. e003475. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003475> > (consulté le 9 avril 2014)
- [11] *Alerte de l'EMA mars 2012 - Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) Monthly report December 2011 plenary meeting - WC500120115.pdf* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf > (consulté le 9 avril 2014)
- [12] FDA. « Drug Safety and Availability > FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm> > (consulté le 20 mars 2014)
- [13] « Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) | Legifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000531081&categorieLien=id> > (consulté le 26 avril 2014)
- [14] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » Chapitre : Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France* [En ligne]. janvier 2013. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/argumentaire_epidemiologie.pdf >
- [15] « Diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid> > (consulté le 26 avril 2014)
- [16] NAKATA M., NAGASAKA S., KUSAKA I., MATSUOKA H., ISHIBASHI S., YADA T. « Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control ». *Diabetologia* [En ligne]. 1 août 2006. Vol. 49, n°8, p. 1881-1892. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0269-5> > (consulté le 13 avril 2014)
- [17] ISHIKAWA M., NAMIKI A., KUBOTA T., YAJIMA S., FUKAZAWA M., MOROI M., SUGI K. « Effect of Pravastatin and Atorvastatin on Glucose Metabolism in NonDiabetic Patients with Hypercholesterolemia ». *Intern. Med.* [En ligne]. 2006. Vol. 45, n°2, p. 51-55. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1476> >
- [18] KOH K. K., SAKUMA I., QUON M. J. « Differential metabolic effects of distinct statins ». *Atherosclerosis* [En ligne]. mars 2011. Vol. 215, n°1, p. 1-8. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.036> >
- [19] *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Recommandations de bonne pratique - HAS - Janvier 2013* [En ligne]. Disponible sur : <

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf > (consulté le 30 avril 2014)

- [20] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. « Standards of Medical Care in Diabetes--2011 ». *Diabetes Care* [En ligne]. 1 janvier 2011. Vol. 34, n°Supplement_1, p. S11-S61. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-S011> > (consulté le 13 avril 2014)
- [21] COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. *HAS - Avis de la commission de la transparence sur le Crestor - mis en ligne le 15 avril 2014* [En ligne]. mars 2014. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13465_CREATOR_PIS_RI_Avis2_CT13465.pdf >
- [22] FREEMAN D. J., NORRIE J., SATTAR N., NEELY R. D. G., COBBE S. M., FORD I., ISLES C., LORIMER A. R., MACFARLANE P. W., MCKILLOP J. H., PACKARD C. J., SHEPHERD J., GAW A. « Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study ». *Circulation* [En ligne]. 23 janvier 2001. Vol. 103, n°3, p. 357-362. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.103.3.357> > (consulté le 12 avril 2014)
- [23] YADA T., NAKATA M., SHIRAISHI T., KAKEI M. « Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet β -cells ». *Br. J. Pharmacol.* [En ligne]. 1 mars 1999. Vol. 126, n°5, p. 1205-1213. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0702397> > (consulté le 14 avril 2014)
- [24] ABBAS A., MILLES J., RAMACHANDRAN S. « Rosuvastatin and Atorvastatin: Comparative Effects on Glucose Metabolism in Non-Diabetic Patients with Dyslipidaemia ». *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes* [En ligne]. 20 février 2012. Vol. 5, p. 13-30. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4137/CMED.S7591> > (consulté le 9 avril 2014)
- [25] SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. « Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ». *Lancet*. 19 novembre 1994. Vol. 344, n°8934, p. 1383-1389.
- [26] SHEPHERD J., COBBE S. M., FORD I., ISLES C. G., LORIMER A. R., MACFARLANE P. W., MCKILLOP J. H., PACKARD C. J. « Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 1995. Vol. 333, n°20, p. 1301-1308. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199511163332001> > (consulté le 20 mars 2014)
- [27] SHEPHERD J., BLAUW G. J., MURPHY M. B., BOLLEN E. L., BUCKLEY B. M., COBBE S. M., FORD I., GAW A., HYLAND M., JUKEMA J. W., KAMPER A. M., MACFARLANE P. W., MEINDERS A. E., NORRIE J., PACKARD C. J., PERRY I. J., STOTT D. J., SWEENEY B. J., TWOMEY G., WESTENDORP R. G. « Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial ». *The Lancet* [En ligne]. novembre 2002. Vol. 360, n°9346, p. 1623-1630. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X) > (consulté le 12 avril 2014)
- [28] SEVER P. S., DAHLÖF B., POULTER N. R., WEDEL H., BEEVERS G., CAULFIELD M., COLLINS R., KJELDSEN S. E., KRISTINSSON A., MCINNES G. T., MEHLSSEN J., NIEMINEN M., O'BRIEN E., ÖSTERGREN J. « Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average

cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial ». *The Lancet* [En ligne]. 5 avril 2003. Vol. 361, n°9364, p. 1149-1158. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0) > (consulté le 13 avril 2014)

- [29] « MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial ». *The Lancet* [En ligne]. juin 2003. Vol. 361, n°9374, p. 2005-2016. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13636-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13636-7) > (consulté le 13 avril 2014)
- [30] KEECH A., COLQUHOUN D., BEST J., KIRBY A., SIMES R. J., HUNT D., HAGUE W., BELLER E., ARULCHELVAM M., BAKER J., TONKIN A. « Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes of impaired fasting glucose: Results from the LIPID trial ». *Diabetes Care* [En ligne]. 2003. Vol. 26, n°10, p. 2713-2721. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.10.2713> >
- [31] « Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 1998. Vol. 339, n°19, p. 1349-1357. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199811053391902> > (consulté le 14 avril 2014)
- [32] RAJPATHAK S. N., KUMBHANI D. J., CRANDALL J., BARZILAI N., ALDERMAN M., RIDKER P. M. « Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis ». *Diabetes Care* [En ligne]. octobre 2009. Vol. 32, n°10, p. 1924-1929. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0738> >
- [33] KJEKSHUS J., APETREI E., BARRIOS V., BÖHM M., CLELAND J. G. F., CORNEL J. H., DUNSELMAN P., FONSECA C., GOUDEV A., GRANDE P., GULLESTAD L., HJALMARSON Å., HRADEC J., JÁNOSI A., KAMENSKÝ G., KOMAJDA M., KOREWICKI J., KUUSI T., MACH F., MAREEV V., MCMURRAY J. J. V., RANJITH N., SCHAUFELBERGER M., VANHAECKE J., VAN VELDHUISEN D. J., WAAGSTEIN F., WEDEL H., WIKSTRAND J. « Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2007. Vol. 357, n°22, p. 2248-2261. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706201> >
- [34] LORGERIL M. DE. *Dites à votre médecin que le cholestérol est innocent, il vous soignera sans médicament*. Vergeze (Gard) : T. Souccar, 2007. ISBN : 9782916878058 291687805X.
- [35] RIDKER P. M., DANIELSON E., FONSECA F. A. H., GENEST J., GOTTO A. M., KASTELEIN J. J. P., KOENIG W., LIBBY P., LORENZATTI A. J., MACFADYEN J. G., NORDESTGAARD B. G., SHEPHERD J., WILLERSON J. T., GLYNN R. J. « Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2008. Vol. 359, n°21, p. 2195-2207. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646> > (consulté le 20 mars 2014)
- [36] MASCITELLI L., GOLDSTEIN M. R. « Statins and diabetes: Are numbers tortured on JUPITER? » *Int. J. Cardiol.* [En ligne]. 20 septembre 2013. Vol. 168, n°1, p. 627. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.195> > (consulté le 9 avril 2014)
- [37] DE LORGERIL M, SALEN P, ABRAMSON J, ET AL. « Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-jupiter controversy: A critical reappraisal ».

Arch. Intern. Med. [En ligne]. 28 juin 2010. Vol. 170, n°12, p. 1032-1036. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2010.184> > (consulté le 15 avril 2014)

- [38] BASSLER D, BRIEL M, MONTORI VM, ET AL. « Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: Systematic review and meta-regression analysis ». *JAMA* [En ligne]. 24 mars 2010. Vol. 303, n°12, p. 1180-1187. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.310> > (consulté le 15 avril 2014)
- [39] GUYATT G. H., BRIEL M., GLASZIOU P., BASSLER D., MONTORI V. M. « Problems of stopping trials early ». *BMJ* [En ligne]. 15 juin 2012. Vol. 344, n°jun15 1, p. e3863-e3863. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3863> > (consulté le 15 avril 2014)
- [40] RIDKER P. M., PRADHAN A., MACFADYEN J. G., LIBBY P., GLYNN R. J. « Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial ». *The Lancet* [En ligne]. août 2012. Vol. 380, n°9841, p. 565-571. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8) > (consulté le 16 avril 2014)
- [41] GLYNN R. J., KOENIG W., NORDESTGAARD B. G., SHEPHERD J., RIDKER P. M. « Rosuvastatin for Primary Prevention in Older Persons With Elevated C-Reactive Protein and Low to Average Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Trial ». *Ann. Intern. Med.* [En ligne]. 20 avril 2010. Vol. 152, n°8, p. 488-496. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00005> > (consulté le 16 avril 2014)
- [42] COLEMAN C. I., REINHART K., KLUGER J., WHITE C. M. « The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials ». *Curr. Med. Res. Opin.* [En ligne]. mai 2008. Vol. 24, n°5, p. 1359-1362. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1185/030079908X292029> >
- [43] BAKER W. L., TALATI R., WHITE C. M., COLEMAN C. I. « Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis ». *Diabetes Res. Clin. Pract.* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 87, n°1, p. 98-107. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.008> > (consulté le 16 avril 2014)
- [44] DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, ET AL. « Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of afcaps/texcaps ». *JAMA* [En ligne]. 27 mai 1998. Vol. 279, n°20, p. 1615-1622. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.20.1615> > (consulté le 13 avril 2014)
- [45] GISSI PREVENZIONE INVESTIGATORS (GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INFARTO MIOCARDICO). « Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? » *Ital Heart J.* décembre 2000. Vol. 1, p. 810-820.
- [46] THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. « Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat-llt) ». *JAMA* [En ligne]. 18 décembre 2002. Vol. 288, n°23, p. 2998-3007. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.23.2998> > (consulté le 13 avril 2014)

- [47] NAKAMURA H., ARAKAWA K., ITAKURA H., KITABATAKE A., GOTO Y., TOYOTA T., NAKAYA N., NISHIMOTO S., MURANAKA M., YAMAMOTO A., MIZUNO K., OHASHI Y. « Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial ». *The Lancet* [En ligne]. 6 octobre 2006. Vol. 368, n°9542, p. 1155-1163. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69472-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69472-5) > (consulté le 13 avril 2014)
- [48] GISSI-HF INVESTIGATORS. « Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ». *The Lancet* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 372, n°9645, p. 1231-1239. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61240-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61240-4) > (consulté le 13 avril 2014)
- [49] SACKS F. M., PFEFFER M. A., MOYE L. A., ROULEAU J. L., RUTHERFORD J. D., COLE T. G., BROWN L., WARNICA J. W., ARNOLD J. M. O., WUN C.-C., DAVIS B. R., BRAUNWALD E. « The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 1996. Vol. 335, n°14, p. 1001-1009. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199610033351401> > (consulté le 15 avril 2014)
- [50] SERRUYS PC, DE FEYTER P, MACAYA C, ET AL. « Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial ». *JAMA* [En ligne]. 26 juin 2002. Vol. 287, n°24, p. 3215-3222. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.24.3215> > (consulté le 15 avril 2014)
- [51] « High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2006. Vol. 355, n°6, p. 549-559. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061894> > (consulté le 13 avril 2014)
- [52] SAMPSON U. K., LINTON M. F., FAZIO S. « Are statins diabetogenic?: » *Curr. Opin. Cardiol.* [En ligne]. juillet 2011. Vol. 26, n°4, p. 342-347. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283470359> > (consulté le 12 avril 2014)
- [53] JUKEMA J. W., BRUSCHKE A. V. G., BOVEN A. J. VAN, REIBER J. H. C., BAL E. T., ZWINDERMAN A. H., JANSEN H., BOERMA G. J. M., RAPPARD F. M. VAN, LIE K. I. « Effects of Lipid Lowering by Pravastatin on Progression and Regression of Coronary Artery Disease in Symptomatic Men With Normal to Moderately Elevated Serum Cholesterol Levels The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) ». *Circulation* [En ligne]. 15 mai 1995. Vol. 91, n°10, p. 2528-2540. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.91.10.2528> > (consulté le 15 avril 2014)
- [54] YOKOI H., NOBUYOSHI M., MITSUDO K., KAWAGUCHI A., YAMAMOTO A., INVESTIGATORS FOR THE A. S. « Three-Year Follow-up Results of Angiographic Intervention Trial Using an HMG-CoA Reductase Inhibitor to Evaluate Retardation of Obstructive Multiple Atheroma (ATHEROMA) Study ». *Circ. J.* [En ligne]. 2005. Vol. 69, n°8, p. 875-883. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1253/circj.69.875> >
- [55] « Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients ». *Am. J. Cardiol.* 1 novembre 1993. Vol. 72, n°14, p. 1031-1037.
- [56] THONGTANG N., AI M., OTOKOZAWA S., HIMBERGEN T. V., ASZTALOS B. F., NAKAJIMA K., STEIN E., JONES P. H., SCHAEFER E. J. « Effects of Maximal

Atorvastatin and Rosuvastatin Treatment on Markers of Glucose Homeostasis and Inflammation ». *Am. J. Cardiol.* [En ligne]. 1 février 2011. Vol. 107, n°3, p. 387-392. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.031> > (consulté le 15 avril 2014)

- [57] LAROSA J. C., GRUNDY S. M., WATERS D. D., SHEAR C., BARTER P., FRUCHART J.-C., GOTTO A. M., GRETEN H., KASTELEIN J. J. P., SHEPHERD J., WENGER N. K. « Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2005. Vol. 352, n°14, p. 1425-1435. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050461> > (consulté le 15 avril 2014)
- [58] PEDERSEN TR, FAERGEMAN O, KASTELEIN JP, ET AL. « High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The ideal study: a randomized controlled trial ». *JAMA* [En ligne]. 16 novembre 2005. Vol. 294, n°19, p. 2437-2445. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.19.2437> > (consulté le 15 avril 2014)
- [59] DAGENAIS G. R., AUGER P., BOGATY P., GERSTEIN H., LONN E., YI Q., YUSUF S., HOPE STUDY INVESTIGATORS. « Increased occurrence of diabetes in people with ischemic cardiovascular disease and general and abdominal obesity ». *Can. J. Cardiol.* novembre 2003. Vol. 19, n°12, p. 1387-1391.
- [60] MOVAHED M.-R., SATTUR S., HASHEMZADEH M. « Independent association between type 2 diabetes mellitus and hypertension over a period of 10 years in a large inpatient population ». *Clin. Exp. Hypertens. N. Y. N* 1993 [En ligne]. mai 2010. Vol. 32, n°3, p. 198-201. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3109/10641960903254539> >
- [61] VERDECCHIA P., REBOLDI G., ANGELI F., BORGIONI C., GATTOBIGIO R., FILIPPUCI L., NORGIOLINI S., BRACCO C., PORCELLATI C. « Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects ». *Hypertension* [En ligne]. mai 2004. Vol. 43, n°5, p. 963-969. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000125726.92964.ab> >
- [62] DE LEMOS JA, BLAZING MA, WIVIOTT SD, ET AL. « Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase z of the a to z trial ». *JAMA* [En ligne]. 15 septembre 2004. Vol. 292, n°11, p. 1307-1316. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.11.1307> > (consulté le 16 avril 2014)
- [63] CANNON C. P., BRAUNWALD E., MCCABE C. H., RADER D. J., ROULEAU J. L., BELDER R., JOYAL S. V., HILL K. A., PFEFFER M. A., SKENE A. M. « Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2004. Vol. 350, n°15, p. 1495-1504. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040583> > (consulté le 16 avril 2014)
- [64] STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL REDUCTIONS IN CHOLESTEROL AND HOMOCYSTEINE (SEARCH) COLLABORATIVE GROUP. « Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial ». *Lancet* [En ligne]. 13 novembre 2010. Vol. 376, n°9753, p. 1658-1669. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60310-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60310-8) > (consulté le 15 avril 2014)
- [65] ALBERTON M., WU P., DRUYTS E., BRIEL M., MILLS E. J. « Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect

comparison meta-analysis ». *QJM* [En ligne]. 2 janvier 2012. Vol. 105, n°2, p. 145-157. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcr158> > (consulté le 19 avril 2014)

- [66] FELLSTRÖM B. C., JARDINE A. G., SCHMIEDER R. E., HOLDAAS H., BANNISTER K., BEUTLER J., CHAE D.-W., CHEVAILE A., COBBE S. M., GRÖNHAGEN-RISKA C., DE LIMA J. J., LINS R., MAYER G., MCMAHON A. W., PARVING H.-H., REMUZZI G., SAMUELSSON O., SONKODI S., SÜLEYMANLAR G., TSAKIRIS D., TESAR V., TODOROV V., WIECEK A., WÜTHRICH R. P., GOTTLOW M., JOHNSON E., ZANNAD F. « Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2009. Vol. 360, n°14, p. 1395-1407. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177> > (consulté le 22 avril 2014)
- [67] TAYLOR F., HUFFMAN M. D., MACEDO A. F., MOORE T. H., BURKE M., DAVEY SMITH G., WARD K., EBRAHIM S. « Statins for the primary prevention of cardiovascular disease ». In : *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1996. Disponible sur : < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004816.pub5/abstract> > (consulté le 16 avril 2014) ISBN : 1465-1858.
- [68] NAVARESE E. P., BUFFON A., ANDREOTTI F., KOZINSKI M., WELTON N., FABISZAK T., CAPUTO S., GRZESK G., KUBICA A., SWIATKIEWICZ I., SUKIENNIK A., KELM M., DE SERVI S., KUBICA J. « Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus ». *Am. J. Cardiol.* [En ligne]. 15 avril 2013. Vol. 111, n°8, p. 1123-1130. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.037> > (consulté le 16 avril 2014)
- [69] NACI H., BRUGTS J., ADES T. « Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins A Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials ». *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* [En ligne]. 7 janvier 2013. Vol. 6, n°4, p. 390-399. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071> > (consulté le 4 mai 2014)
- [70] JICK S. S., BRADBURY B. D. « Statins and newly diagnosed diabetes ». *Br. J. Clin. Pharmacol.* [En ligne]. 1 septembre 2004. Vol. 58, n°3, p. 303-309. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02142.x> > (consulté le 17 avril 2014)
- [71] CULVER AL, OCKENE IS, BALASUBRAMANIAN R, ET AL. « Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the women's health initiative ». *Arch. Intern. Med.* [En ligne]. 23 janvier 2012. Vol. 172, n°2, p. 144-152. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.625> > (consulté le 9 avril 2014)
- [72] MA T., TIEN L., FANG C.-L., LIOU Y.-S., JONG G.-P. « Statins and New-Onset Diabetes: A Retrospective Longitudinal Cohort Study ». *Clin. Ther.* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 34, n°9, p. 1977-1983. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.08.004> > (consulté le 19 avril 2014)
- [73] LIAO J. K. « Safety and Efficacy of Statins in Asians ». *Am. J. Cardiol.* [En ligne]. 1 février 2007. Vol. 99, n°3, p. 410-414. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.08.051> > (consulté le 9 avril 2014)
- [74] CHEN C.-W., CHEN T.-C., HUANG K.-Y., CHOU P., CHEN P.-F., LEE C.-C. « Differential Impact of Statin on New-Onset Diabetes in Different Age Groups: A Population-Based Case-Control Study in Women from an Asian Country ». *PLoS ONE*

[En ligne]. 12 août 2013. Vol. 8, n°8, p. e71817. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071817> > (consulté le 20 avril 2014)

- [75]LETRILLIART L. « Les enquêtes cas-témoins : quand, comment ? » *Sang Thromb. Vaiss.* février 1998. Vol. 10, n°2, p. 116-22.
- [76]WANG K.-L., LIU C.-J., CHAO T.-F., CHEN S.-J., WU C.-H., HUANG C.-M., CHANG C.-C., WANG K.-F., CHEN T.-J., LIN S.-J., CHIANG C.-E. « Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Versus Reduction in Cardiovascular Events With Statin Therapy ». *Am. J. Cardiol.* [En ligne]. 15 février 2014. Vol. 113, n°4, p. 631-636. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.043> > (consulté le 4 mai 2014)
- [77]GOLOMB B. A., CRIQUI M. H., WHITE H., DIMSDALE J. E. « Conceptual foundations of the UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry ». *Arch. Intern. Med.* [En ligne]. 26 janvier 2004. Vol. 164, n°2, p. 153-162. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.2.153> >
- [78]GOLOMB BA, EVANS MA, DIMSDALE JE, WHITE HL. « Effects of statins on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial ». *Arch. Intern. Med.* [En ligne]. 13 août 2012. Vol. 172, n°15, p. 1180-1182. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2171> > (consulté le 9 avril 2014)
- [79]GOLOMB B. A., KOPERSKI S., WHITE H. L. « Statins Raise Glucose Preferentially among Men Who are Older and at Greater Metabolic Risk ». *Circulation.* [http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/ /10_MeetingAbstracts/A055125apr. J.-C. n°125, p. Abstract 055.](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/10_MeetingAbstracts/A055125apr.J.-C.n°125.p.Abstract055)
- [80]GOLOMB B. A. « Glucose rise on statins in older age : adaptative protection against fatigue ? » *Circulation.* 2013. n°127, p. Abstract P041.
- [81]SHEN L., SHAH B. R., REYES E. M., THOMAS L., WOJDYLA D., DIEM P., LEITER L. A., CHARBONNEL B., MAREEV V., HORTON E. S., HAFFNER S. M., SOSKA V., HOLMAN R., BETHEL M. A., SCHAPER F., SUN J.-L., MCMURRAY J. J., CALIFF R. M., KRUM H. « Role of diuretics, ? blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study ». *BMJ* [En ligne]. 2013. Vol. 347,. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6745> > (consulté le 4 mai 2014)
- [82]GANONG W. F., CHARMOT-BENSIMON D. *Physiologie médicale.* Bruxelles : De Boeck, 2012. ISBN : 9782804169022 2804169022.
- [83]SCHACHTER M. « Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update ». *Fundam. Clin. Pharmacol.* [En ligne]. 1 février 2005. Vol. 19, n°1, p. 117-125. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x> > (consulté le 14 avril 2014)
- [84]SIRTORI C. R. « The pharmacology of statins ». *Pharmacol. Res.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002> > (consulté le 20 avril 2014)
- [85]BRAULT M., RAY J., GOMEZ Y.-H., MANTZOROS C. S., DASKALOPOULOU S. S. « Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms ». *Metab. - Clin. Exp.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.02.014> > (consulté le 20 avril 2014)

- [86]EVEN P. *La vérité sur le cholestérol*. Paris : Cherche midi, 2013. ISBN : 9782749130132 2749130131.
- [87]MOURITSEN O. G., ZUCKERMANN M. J. « What's so special about cholesterol? » *Lipids*. novembre 2004. Vol. 39, n°11, p. 1101-1113.
- [88]BROWN M. S., GOLDSTEIN J. L. « A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis ». *Science*. 4 avril 1986. Vol. 232, n°4746, p. 34-47.
- [89]GOLDSTEIN M. R., MASCITELLI L. « Do statins cause diabetes? » *Curr. Diab. Rep.* [En ligne]. juin 2013. Vol. 13, n°3, p. 381-390. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-013-0368-x> >
- [90]COLBERT J. D., STONE J. A. « Statin Use and the Risk of Incident Diabetes Mellitus: A Review of the Literature ». *Can. J. Cardiol.* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 28, n°5, p. 581-589. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.03.021> > (consulté le 21 avril 2014)
- [91]SATTAR N., TASKINEN M.-R. « Statins are diabetogenic – Myth or reality? » *Atheroscler. Suppl.* [En ligne]. août 2012. Vol. 13, n°1, p. 1-10. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2012.06.001> > (consulté le 21 avril 2014)
- [92]YOON J. S., LEE H. W. « Diabetogenic Effect of Statins: A Double-Edged Sword? » *Diabetes Metab. J.* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 37, n°6, p. 415-422. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2013.37.6.415> > (consulté le 21 avril 2014)
- [93]BARYLSKI M., NIKOLIC D., BANACH M., TOTH P. P., MONTALTO G., RIZZO M. « STATINS AND NEW-ONSET DIABETES ». *Curr. Pharm. Des.* 13 septembre 2013.
- [94]DEFRONZO R. A., TRIPATHY D. « Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes ». *Diabetes Care* [En ligne]. novembre 2009. Vol. 32, n°Suppl 2, p. S157-S163. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-S302> > (consulté le 9 avril 2014)
- [95]MEIER J. J. « Beta cell mass in diabetes: a realistic therapeutic target? » *Diabetologia* [En ligne]. 1 mai 2008. Vol. 51, n°5, p. 703-713. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-0936-9> > (consulté le 21 avril 2014)
- [96]BELLIA A., RIZZA S., LOMBARDO M. F., DONADEL G., FABIANO R., ANDREADI K., QUON M. J., SBRACCIA P., FEDERICI M., TESAURO M., CARDILLO C., LAURO D. « Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy ». *Atherosclerosis* [En ligne]. juillet 2012. Vol. 223, n°1, p. 197-203. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.015> > (consulté le 21 avril 2014)
- [97]TING R. Z., YANG X., YU L. W., LUK A. O., KONG A. P., TONG P. C., SO W.-Y., CHAN J. C., MA R. C. « Lipid control and use of lipid-regulating drugs for prevention of cardiovascular events in Chinese type 2 diabetic patients: a prospective cohort study ». *Cardiovasc. Diabetol.* [En ligne]. 22 novembre 2010. Vol. 9, p. 77. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-9-77> > (consulté le 21 avril 2014)
- [98]XIA F., XIE L., MIHIC A., GAO X., CHEN Y., GAISANO H. Y., TSUSHIMA R. G. « Inhibition of Cholesterol Biosynthesis Impairs Insulin Secretion and Voltage-Gated Calcium Channel Function in Pancreatic β -Cells ». *Endocrinology* [En ligne]. 1 octobre



2008. Vol. 149, n°10, p. 5136-5145. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-0161> > (consulté le 21 avril 2014)

- [99] KRUIT J. K., BRUNHAM L. R., VERCHERE C. B., HAYDEN M. R. « HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus ». *Curr. Opin. Lipidol.* [En ligne]. juin 2010. Vol. 21, n°3, p.178-185. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e328339387b> >
- [100] HAO M., HEAD W. S., GUNAWARDANA S. C., HASTY A. H., PISTON D. W. « Direct Effect of Cholesterol on Insulin Secretion A Novel Mechanism for Pancreatic β -Cell Dysfunction ». *Diabetes* [En ligne]. 9 janvier 2007. Vol. 56, n°9, p. 2328-2338. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/db07-0056> > (consulté le 21 avril 2014)
- [101] SUPALE S., LI N., BRUN T., MAECHLER P. « Mitochondrial dysfunction in pancreatic β cells ». *Trends Endocrinol. Amp Metab.* [En ligne]. 1 septembre 2012. Vol. 23, n°9, p. 477-487. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.06.002> > (consulté le 21 avril 2014)
- [102] MABUCHI H., HIGASHIKATA T., KAWASHIRI M., KATSUDA S., MIZUNO M., NOHARA A., INAZU A., KOIZUMI J., KOBAYASHI J. « Reduction of Serum Ubiquinol-10 and Ubiquinone-10 Levels by Atorvastatin in Hypercholesterolemic Patients ». *J. Atheroscler. Thromb.* [En ligne]. 2005. Vol. 12, n°2, p. 111-119. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.5551/jat.12.111> >
- [103] LARSEN C. M., FAULENBACH M., VAAG A., VØLUND A., EHSES J. A., SEIFERT B., MANDRUP-POULSEN T., DONATH M. Y. « Interleukin-1–Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2007. Vol. 356, n°15, p. 1517-1526. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa065213> > (consulté le 21 avril 2014)
- [104] EHSES J. A., LACRAZ G., GIROIX M.-H., SCHMIDLIN F., COULAUD J., KASSIS N., IRMINGER J.-C., KERGOAT M., PORTHA B., HOMO-DELARCHE F., DONATH M. Y. « IL-1 antagonism reduces hyperglycemia and tissue inflammation in the type 2 diabetic GK rat ». *Proc. Natl. Acad. Sci.* [En ligne]. 18 août 2009. Vol. 106, n°33, p. 13998-14003. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0810087106> > (consulté le 21 avril 2014)
- [105] DONATH M. Y., BÖNI-SCHNETZLER M., ELLINGSGAARD H., EHSES J. A. « Islet Inflammation Impairs the Pancreatic β -Cell in Type 2 Diabetes ». *Physiology* [En ligne]. 1 décembre 2009. Vol. 24, n°6, p. 325-331. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00032.2009> > (consulté le 21 avril 2014)
- [106] EHSES J. A., PERREN A., EPPLER E., RIBAUX P., POSPISILIK J. A., MAOR-CAHN R., GUERPEL X., ELLINGSGAARD H., SCHNEIDER M. K. J., BIOLLAZ G., FONTANA A., REINECKE M., HOMO-DELARCHE F., DONATH M. Y. « Increased Number of Islet-Associated Macrophages in Type 2 ». *Diabetes* [En ligne]. 9 janvier 2007. Vol. 56, n°9, p. 2356-2370. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/db06-1650> > (consulté le 21 avril 2014)
- [107] NAKATA M., UTO N., MARUYAMA I., YADA T. « Nitric Oxide Induces Apoptosis Via Ca^{2+} -Dependent Processes in the Pancreatic β -cell Line MIN6 ». *Cell Struct. Funct.* [En ligne]. 1999. Vol. 24, n°6, p. 451-455. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1247/csf.24.451> >

- [108] DONATH M. Y., EHSES J. A., MAEDLER K., SCHUMANN D. M., ELLINGSGAARD H., EPPLER E., REINECKE M. « Mechanisms of β -Cell Death in Type 2 ». *Diabetes* [En ligne]. 12 janvier 2005. Vol. 54, n°suppl 2, p. S108-S113. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.S108 > (consulté le 21 avril 2014)
- [109] LAUFS U., FATA V. L., PLUTZKY J., LIAO J. K. « Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors ». *Circulation* [En ligne]. 31 mars 1998. Vol. 97, n°12, p. 1129-1135. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.97.12.1129> > (consulté le 21 avril 2014)
- [110] LAUFS U., LIAO J. K. « Post-transcriptional Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase mRNA Stability by Rho GTPase ». *J. Biol. Chem.* 9 novembre 1998. Vol. 273, n°37, p. 24266-24271.
- [111] KUREISHI Y., LUO Z., SHIOJIMA I., BIALIK A., FULTON D., LEFER D. J., SESSA W. C., WALSH K. « The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals ». *Nat. Med.* [En ligne]. septembre 2000. Vol. 6, n°9, p. 1004-1010. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/79510> > (consulté le 21 avril 2014)
- [112] ABDERRAHMANI A., NIEDERHAUSER G., FAVRE D., ABDELLI S., FERDAOUSSE M., YANG J. Y., REGAZZI R., WIDMANN C., WAEBER G. « Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells ». *Diabetologia* [En ligne]. 1 juin 2007. Vol. 50, n°6, p. 1304-1314. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0642-z> > (consulté le 21 avril 2014)
- [113] ROEHRICH M.-E., MOOSER V., LENAIN V., HERZ J., NIMPF J., AZHAR S., BIDEAU M., CAPPONI A., NICOD P., HAEFLIGER J.-A., WAEBER G. « Insulin-secreting β -cell dysfunction induced by human lipoproteins ». *J. Biol. Chem.* [En ligne]. 18 février 2003. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M300102200> > (consulté le 21 avril 2014)
- [114] CNOP M., HANNAERT J. C., GRUPPING A. Y., PIPELEERS D. G. « Low Density Lipoprotein Can Cause Death of Islet β -Cells by Its Cellular Uptake and Oxidative Modification ». *Endocrinology* [En ligne]. 1 septembre 2002. Vol. 143, n°9, p. 3449-3453. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1210/en.2002-220273> > (consulté le 21 avril 2014)
- [115] BROWN J. E. « The ageing pancreas ». *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* [En ligne]. 1 mai 2012. Vol. 12, n°3, p. 141-145. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/1474651412446713> > (consulté le 9 avril 2014)
- [116] SHEPHERD P. R., KAHN B. B. « Glucose Transporters and Insulin Action — Implications for Insulin Resistance and Diabetes Mellitus ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 1999. Vol. 341, n°4, p. 248-257. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907223410406> > (consulté le 21 avril 2014)
- [117] ABEL E. D., PERONI O., KIM J. K., KIM Y.-B., BOSS O., HADRO E., MINNEMANN T., SHULMAN G. I., KAHN B. B. « Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver ». *Nature* [En ligne]. 8 février 2001. Vol. 409, n°6821, p. 729-733. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/35055575> > (consulté le 21 avril 2014)

- [118] CARLBERG M., DRICU A., BLEGEN H., WANG M., HJERTMAN M., ZICKERT P., HÖÖG A., LARSSON O. « Mevalonic Acid Is Limiting for N-Linked Glycosylation and Translocation of the Insulin-like Growth Factor-1 Receptor to the Cell Surface EVIDENCE FOR A NEW LINK BETWEEN 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COENZYME A REDUCTASE AND CELL GROWTH ». *J. Biol. Chem.* 19 juillet 1996. Vol. 271, n°29, p. 17453-17462.
- [119] LARSEN S., STRIDE N., HEY-MOGENSEN M., HANSEN C. N., BANG L. E., BUNDGAARD H., NIELSEN L. B., HELGE J. W., DELA F. « Simvastatin Effects on Skeletal Muscle Relation to Decreased Mitochondrial Function and Glucose Intolerance ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. 8 janvier 2013. Vol. 61, n°1, p. 44-53. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.036> > (consulté le 12 avril 2014)
- [120] KWAK H.-B., THALACKER-MERCER A., ANDERSON E. J., LIN C.-T., KANE D. A., LEE N.-S., CORTRIGHT R. N., BAMMAN M. M., NEUFER P. D. « Simvastatin impairs ADP-stimulated respiration and increases mitochondrial oxidative stress in primary human skeletal myotubes ». *Free Radic. Biol. Med.* [En ligne]. 1 janvier 2012. Vol. 52, n°1, p. 198-207. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.449> > (consulté le 21 avril 2014)
- [121] GALTIER F., MURA T., RAYNAUD DE MAUVERGER E., CHEVASSUS H., FARRET A., GAGNOL J.-P., COSTA F., DUPUY A., PETIT P., CRISTOL J. P., MERCIER J., LACAMPAGNE A. « Effect of a high dose of simvastatin on muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling in healthy volunteers ». *Toxicol. Appl. Pharmacol.* [En ligne]. 15 septembre 2012. Vol. 263, n°3, p. 281-286. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2012.06.020> > (consulté le 21 avril 2014)
- [122] MIKUS C. R., BOYLE L. J., BORENGASSER S. J., OBERLIN D. J., NAPLES S. P., FLETCHER J., MEERS G. M., RUEBEL M., LAUGHLIN M. H., DELLSPERGER K. C., FADEL P. J., THYFAULT J. P. « Simvastatin impairs exercise training adaptations ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. 2013. Vol. 62, n°8, p. 709-714. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.074> >
- [123] HOEKS J., SCHRAUWEN P. « Muscle mitochondria and insulin resistance: a human perspective ». *Trends Endocrinol. Metab.* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 23, n°9, p. 444-450. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.007> > (consulté le 21 avril 2014)
- [124] PARKER B. A., THOMPSON P. D. « Effect of Statins on Skeletal Muscle: Exercise, Myopathy, and Muscle Outcomes ». *Exerc. Sport Sci. Rev.* [En ligne]. octobre 2012. Vol. 40, n°4, p. 188-194. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/JES.0b013e31826c169e> > (consulté le 10 avril 2014)
- [125] DEICHMANN R., LAVIE C., ANDREWS S. « Coenzyme Q10 and Statin-Induced Mitochondrial Dysfunction ». *Ochsner J.* 2010. Vol. 10, n°1, p. 16-21.
- [126] LIRA V. A., BENTON C. R., YAN Z., BONEN A. « PGC-1? regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity ». *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* [En ligne]. août 2010. Vol. 299, n°2, p. E145-E161. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00755.2009> > (consulté le 10 avril 2014)
- [127] GRONTVED A., RIMM E. B., WILLETT W. C., ANDERSEN L. B., HU F. B. « A Prospective Study of Weight Training and Risk of Type 2 Diabetes in Men ». *Arch. Intern.*

Med. [En ligne]. 24 septembre 2012. Vol. 172, n°17,. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3138> > (consulté le 10 avril 2014)

- [128] GRONTVED A., PAN A., MEKARY R. A., STAMPFER M., WILLETT W. C., MANSON J. E., HU F. B. « Muscle-Strengthening and Conditioning Activities and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study in Two Cohorts of US Women ». *PLoS Med.* [En ligne]. 14 janvier 2014. Vol. 11, n°1,. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001587> > (consulté le 10 avril 2014)
- [129] ROSENBAUM D., DALLONGEVILLE J., SABOURET P., BRUCKERT E. « Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: A survey in real life ». *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* [En ligne]. septembre 2013. Vol. 23, n°9, p. 871-875. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2012.04.012> > (consulté le 21 avril 2014)
- [130] FERNANDEZ G., SPATZ E. S., JABLECKI C., PHILLIPS P. S. « Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials ». *Cleve. Clin. J. Med.* [En ligne]. 6 janvier 2011. Vol. 78, n°6, p. 393-403. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.78a.10073> > (consulté le 21 avril 2014)
- [131] DRAEGER A., MONASTYRSKAYA K., MOHAUPT M., HOPPELER H., SAVOLAINEN H., ALLEMANN C., BABIYCHUK E. B. « Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia ». *J. Pathol.* [En ligne]. septembre 2006. Vol. 210, n°1, p. 94-102. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/path.2018> >
- [132] SCOTT D., BLIZZARD L., FELL J., JONES G. « The epidemiology of sarcopenia in community living older adults: what role does lifestyle play? ». *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 2, n°3, p. 125-134. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s13539-011-0036-4> > (consulté le 21 avril 2014)
- [133] KHAMSEH M. E., MALEK M., AGHILI R., EMAMI Z. « Sarcopenia and diabetes: pathogenesis and consequences ». *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* [En ligne]. 1 septembre 2011. Vol. 11, n°5, p. 230-234. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/1474651411413644> > (consulté le 21 avril 2014)
- [134] CHAMBERLAIN L. H. « Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes ». *FEBS Lett.* [En ligne]. novembre 2001. Vol. 507, n°3, p. 357-361. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)03007-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(01)03007-1) > (consulté le 21 avril 2014)
- [135] KADOWAKI T., HARA K., YAMAUCHI T., TERAUCHI Y., TOBE K., NAGAI R. « Molecular mechanism of insulin resistance and obesity ». *Exp. Biol. Med. Maywood NJ.* novembre 2003. Vol. 228, n°10, p. 1111-1117.
- [136] KUSMINSKI C. M., SCHERER P. E. « Mitochondrial Dysfunction in White Adipose Tissue ». *Trends Endocrinol. Metab. TEM* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 23, n°9, p. 435-443. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.06.004> > (consulté le 21 avril 2014)
- [137] FRACHON I., *Mediator 150 mg combien de morts?* Brest : Editions dialogues.fr, 2010. ISBN : 9782918135142 2918135143.

- [138] ELLIOTT W. J., MEYER P. M. « Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis ». *Lancet* [En ligne]. 20 janvier 2007. Vol. 369, n°9557, p. 201-207. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60108-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60108-1) >
- [139] TAYLOR E. N., HU F. B., CURHAN G. C. « Antihypertensive Medications and the Risk of Incident Type 2 Diabetes ». *Diabetes Care* [En ligne]. 5 janvier 2006. Vol. 29, n°5, p. 1065-1070. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/dc05-2366> > (consulté le 9 avril 2014)
- [140] MANCIA G., GRASSI G., ZANCHETTI A. « New-onset diabetes and antihypertensive drugs ». *J. Hypertens.* janvier 2006. Vol. 24, n°1, p. 3-10.
- [141] ONG K. L., BARTER P. J., WATERS D. D. « Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes ». *Am. Heart J.* [En ligne]. avril 2014. Vol. 167, n°4, p. 421-428. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.025> > (consulté le 26 mars 2014)
- [142] AKSNES T. A., REIMS H. M., KJELDSEN S. E., MANCIA G. « Antihypertensive treatment and new-onset diabetes mellitus ». *Curr. Hypertens. Rep.* août 2005. Vol. 7, n°4, p. 298-303.
- [143] JONG G.-P., CHANG M.-H., TIEN L., LI S.-Y., LIOU Y.-S., LUNG C.-H., MA T. « Antihypertensive drugs and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study ». *Cardiovasc. Ther.* [En ligne]. 2009. Vol. 27, n°3, p. 159-163. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2009.00092.x> >
- [144] RODEN M. « Exercise in type 2 diabetes: to resist or to endure? » *Diabetologia* [En ligne]. mai 2012. Vol. 55, n°5, p. 1235-1239. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2513-5> > (consulté le 10 avril 2014)
- [145] BOUITBIR J., CHARLES A.-L., RASSENEUR L., DUFOUR S., PIQUARD F., GENY B., ZOLL J. « Atorvastatin treatment reduces exercise capacities in rats: Involvement of mitochondrial impairments and oxidative stress ». *J. Appl. Physiol.* [En ligne]. 2011. Vol. 111, n°5, p. 1477-1483. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00107.2011> >
- [146] RAJANNA V., CAMPBELL K. B., LEIMBERGER J., MOHANTY B. D., GUYTON J. R. « Elevation of fasting morning glucose relative to hemoglobin A1c in normoglycemic patients treated with niacin and with statins ». *J. Clin. Lipidol.* [En ligne]. mars 2012. Vol. 6, n°2, p. 168-173. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.12.008> > (consulté le 4 mai 2014)
- [147] MOUTZOURI E., LIBEROPOULOS E., MIKHAILIDIS D. P., KOSTAPANOS M. S., KEI A. A., MILIONIS H., ELISAF M. « Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance ». *Int. J. Clin. Pract.* [En ligne]. novembre 2011. Vol. 65, n°11, p. 1141-1148. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02779.x> >
- [148] MIZUNO K., TAJIMA N., OHASHI Y., NAKAMURA H. « Is the risk of new-onset diabetes by statins associated with diet adherence? » *Int. J. Cardiol.* [En ligne]. 5 juin 2013. Vol. 166, n°1, p. 277-277. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.149> > (consulté le 24 avril 2014)

- [149] FERENCZI E. A., ASARIA P., HUGHES A. D., CHATURVEDI N., FRANCIS D. P. « Can a Statin Neutralize the Cardiovascular Risk of Unhealthy Dietary Choices? » *Am. J. Cardiol.* [En ligne]. 15 août 2010. Vol. 106, n°4, p. 587-592. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.077> > (consulté le 23 avril 2014)
- [150] « LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé | Legifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id> > (consulté le 26 avril 2014)
- [151] *GEMME Du potentiel d'économie Avril 2013* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2013/07/gemme-du-potentiel-dconomie-avril-2013.pdf> > (consulté le 23 avril 2014)
- [152] SCHERER R. W., LANGENBERG P., VON ELM E. « Full publication of results initially presented in abstracts ». *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. 2007. n°2, p. MR000005. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.MR000005.pub3> >
- [153] LUNDH A., SISMONDO S., LEXCHIN J., BUSUIOC O. A., BERO L. « Industry sponsorship and research outcome ». In : *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1996. Disponible sur : < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000033.pub2/abstract> > (consulté le 23 avril 2014) ISBN : 1465-1858.
- [154] PSATY BM, KRONMAL RA. « Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for alzheimer disease or cognitive impairment: A case study based on documents from rofecoxib litigation ». *JAMA* [En ligne]. 16 avril 2008. Vol. 299, n°15, p. 1813-1817. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.15.1813> > (consulté le 23 avril 2014)
- [155] « Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain | Legifrance ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256> > (consulté le 23 avril 2014)
- [156] « Effets indésirables métaboliques de l'olanzapine : procès en cascade aux États-Unis ». *Prescrire*. 15 mars 2008. Vol. 28, n°293, p. 224-226.
- [157] CHAILLEU A. « Le ministère de la santé organise le black out sur la transparence ... - Formindep ». In : *Formindep* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.formindep.org/Le-ministere-de-la-sante-organise.html> > (consulté le 29 avril 2014)
- [158] GODLEE F., MALONE R., TIMMIS A., OTTO C., BUSH A., PAVORD I., GROVES T. « Journal policy on research funded by the tobacco industry ». *Heart* [En ligne]. 15 octobre 2013. p. heartjnl-2013-204531. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-204531> > (consulté le 23 avril 2014)
- [159] ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE. « Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <

<http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html> > (consulté le 29 avril 2014)

- [160] SMITH R., GOTZSCHE P. C., GROVES T. « Should journals stop publishing research funded by the drug industry? » *BMJ* [En ligne]. 14 janvier 2014. Vol. 348, n°jan14 3, p. g171-g171. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g171> > (consulté le 23 avril 2014)
- [161] CHALMERS I., GLASZIOU P., GODLEE F. « All trials must be registered and the results published ». *BMJ* [En ligne]. 9 janvier 2013. Vol. 346,. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f105> > (consulté le 23 avril 2014)
- [162] DOSHI P., DICKERSIN K., HEALY D., VEDULA S. S., JEFFERSON T. « Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings ». *BMJ* [En ligne]. 13 juin 2013. Vol. 346, n°jun13 2, p. f2865-f2865. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f2865> > (consulté le 23 avril 2014)
- [163] ROCCO M. B. « Statins and diabetes risk: Fact, fiction, and clinical implications ». *Cleve. Clin. J. Med.* [En ligne]. 1 décembre 2012. Vol. 79, n°12, p. 883-893. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.79a.12091> > (consulté le 23 avril 2014)
- [164] SATHASIVAM S. « Statin induced myotoxicity ». *Eur. J. Intern. Med.* [En ligne]. juin 2012. Vol. 23, n°4, p. 317-324. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.01.004> > (consulté le 23 avril 2014)
- [165] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Efficacité et efficience des hypolipémiants Une analyse centrée sur les statines* [En ligne]. septembre 2010. Disponible sur: < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemiants_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf >
- [166] PERK J., DE BACKER G., GOHLKE H., GRAHAM I., REINER Ž., VERSCHUREN W. M. M., ALBUS C., BENLIAN P., BOYSEN G., CIFKOVA R., DEATON C., EBRAHIM S., FISHER M., GERMANO G., HOBBS R., HOES A., KARADENIZ S., MEZZANI A., PRESCOTT E., RYDEN L., SCHERER M., SYVÄNNE M., SCHOLTE OP REIMER W. J. M., VRINTS C., WOOD D., ZAMORANO J. L., ZANNAD F. « European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) ». *Atherosclerosis* [En ligne]. juillet 2012. Vol. 223, n°1, p. 1-68. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.007> > (consulté le 25 avril 2014)
- [167] STONE N. J., ROBINSON J., LICHTENSTEIN A. H., MERZ C. N. B., BLUM C. B., ECKEL R. H., GOLDBERG A. C., GORDON D., LEVY D., LLOYD-JONES D. M., MCBRIDE P., SCHWARTZ J. S., SHERO S. T., SMITH S. C., WATSON K., WILSON P. W. F. « 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ». *Circulation* [En ligne]. 12 novembre 2013. p. 01.cir.0000437738.63853.7a. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a> > (consulté le 24 avril 2014)
- [168] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficience* [En ligne]. février 2012.

Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf >

- [169] BOUSSAGEON R. « Efficacité clinique des antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2. Où est l'« Evidence Based Medicine » ? » *Médecine*. septembre 2013. Vol. 9, n°7, p. 298-303.
- [170] APM INTERNATIONAL. *Plus de notifications de pancréatites avec les incrélines qu'avec les autres antidiabétiques (pharmacovigilance française) - dépêche APM du Mercredi 23 avril 2014 - 12:33*. avril 2014.
- [171] « Diabète, assurances et protection sociale ». In : *Diabète - Assoc. Fr. Diabét. - AFD* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.afd.asso.fr/diabete-et/assurances> > (consulté le 24 avril 2014)
- [172] CAMPBELL P. T., NEWTON C. C., PATEL A. V., JACOBS E. J., GAPSTUR S. M. « Diabetes and Cause-Specific Mortality in a Prospective Cohort of One Million U.S. Adults ». *Diabetes Care* [En ligne]. 9 janvier 2012. Vol. 35, n°9, p. 1835-1844. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0002> > (consulté le 24 avril 2014)
- [173] « Reassessing Benefits and Risks of Statins ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2012. Vol. 367, n°8, p. 776-776. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1207079> > (consulté le 29 avril 2014)
- [174] TAYLOR F., WARD K., MOORE T. H., BURKE M., DAVEY SMITH G., CASAS J.-P., EBRAHIM S. « Statins for the primary prevention of cardiovascular disease ». *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. 2011. n°1, p. CD004816. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub4> >
- [175] GOLDFINE A. B. « Statins: Is It Really Time to Reassess Benefits and Risks? » *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2012. Vol. 366, n°19, p. 1752-1755. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1203020> > (consulté le 29 avril 2014)
- [176] SULTAN S., HYNES N. « The Ugly Side of Statins. Systemic Appraisal of the Contemporary Un-Known Unknowns ». *Open J. Endocr. Metab. Dis.* [En ligne]. 2013. Vol. 03, n°03, p. 179-185. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4236/ojemd.2013.33025> > (consulté le 29 avril 2014)
- [177] ABRAMSON J. D., ROSENBERG H. G., JEWELL N., WRIGHT J. M. « Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? » *BMJ* [En ligne]. 22 octobre 2013. Vol. 347, n°oct22 3, p. f6123-f6123. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6123> > (consulté le 29 avril 2014)
- [178] « Formindep ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.formindep.org/> > (consulté le 30 avril 2014)
- [179] « VOIX médicales ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.voixmedicales.fr/> > (consulté le 30 avril 2014)
- [180] GRANGE J.-C. « Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des effets indésirables dus aux médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux procédures en médecine générale ». *Thérapie* [En ligne]. mai 2012. Vol. 67, n°3, p. 237-242. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2012028> > (consulté le 23 avril 2014)

[181] « L'étiquetage des statines indiquera le risque d'augmentation du taux de glycémie et de diabète - Rappels et avis - Site Web Canadiens en santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/16949a-fra.php> > (consulté le 27 avril 2014)





TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	11
ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
1. OBJECTIFS.....	21
2. MATERIEL ET METHODE	23
2.1. Les déclarations des cas de pharmacovigilance	24
2.2. L'analyse de la littérature	25
2.3. L'analyse des résumés des caractéristiques du produit	25
3. RESULTATS	27
3.1. Les premières notifications déclarées de pharmacovigilance.....	28
3.1.1. Présentation.....	28
3.1.2. Le cas de Mr A. : simvastatine en prévention secondaire (août 2012).....	29
3.1.3. Le cas de Mr B. : atorvastatine en prévention secondaire (octobre 2012).....	31
3.1.4. Le cas de Mr C. : pravastatine en prévention primaire (octobre 2013)	34
3.1.5. Le cas de Mr D. : atorvastatine en prévention secondaire (octobre 2013).....	36
3.2. Revue de la littérature.....	38
3.2.1. Présentation.....	38
3.2.2. Les premiers indices et les essais cliniques randomisés.....	41
3.2.2.1. Yada et al. 1999 [23].....	41
3.2.2.2. Analyse post-hoc de WOSCOPS en 2001 [22].....	42
3.2.2.3. PROSPER 2002 [27].....	43
3.2.2.4. ASCOT-LLA avril 2003 [28].....	43
3.2.2.5. HPS juin 2003 [27]	43
3.2.2.6. Analyse post-hoc de LIPID octobre 2003 [30]	44
3.2.2.7. CORONA 2007 [33]	44
3.2.2.8. De Lorgeril en 2007 [34].....	44
3.2.2.9. JUPITER en 2008 [35]	45
3.2.2.10. Analyse post-hoc de JUPITER en 2012 [40]	45
3.2.3. Les méta-analyses.....	46
3.2.3.1. Coleman et al. en 2008 [42]	46
3.2.3.2. Rajpathak et al. en 2009 [32]	46
3.2.3.3. Baker et al. en janvier 2010 [43].....	47
3.2.3.4. Sattar et al. en février 2010 [3]	47
3.2.3.5. Mills et al. en octobre 2010 [1].....	50
3.2.3.6. Koh et al. en mars 2011 [18]	50
3.2.3.7. Waters et al. en avril 2011 [5].....	51
3.2.3.8. Preiss et al. en juin 2011 [6].....	51
3.2.3.9. Alberton et al. en février 2012 [65]	52
3.2.3.10. Taylor et al. en janvier 2013 [67]	54
3.2.3.11. Navarese et al. en avril 2013 [68].....	54
3.2.3.12. Naci et al. en juillet 2013 [69]	55
3.2.3.13. Finegold et al. en 2014 [4].....	56
3.2.3.14. Tableaux récapitulatifs et chronologiques des ECR	56
3.2.4. Les études de pharmaco-épidémiologie.....	60
3.2.4.1. Jick et al en 2004 [70]	60
3.2.4.2. Culver et al. en janvier 2012 [71].....	61
3.2.4.3. Ma et al. en septembre 2012 [72].....	63
3.2.4.4. Wang et al. en octobre 2012 [8]	64
3.2.4.5. Zaharan et al. en mars 2013 [7]	66
3.2.4.6. Carter et al. en mai 2013 [9].....	67
3.2.4.7. Chen et al. en août 2013 [74]	70
3.2.4.8. Currie et al. en novembre 2013 [10].....	71

3.2.4.9. Wang et al. en 2014 [76]	73
3.2.5. Les analyses post-hoc	74
3.2.5.1. Golomb et al. en 2012 et 2013	74
3.2.5.2. Shen et al. en 2013 [81]	75
3.2.6. Tableau récapitulatif des principaux résultats.....	75
3.2.7. Les hypothèses physiopathologiques.....	78
3.2.7.1. Pharmacologie	78
3.2.7.2. Les interactions supposées des statines avec le métabolisme glucidique	81
3.2.7.3. Schéma synthétique hypothétique des mécanismes suspectés	84
3.3. L'analyse des résumés des caractéristiques du produit	86
3.3.1. Présentation.....	86
3.3.2. Atorvastatine.....	87
3.3.3. Fluvastatine	88
3.3.4. Pravastatine.....	88
3.3.5. Rosuvastatine	89
3.3.6. Simvastatine	89
3.3.7. Tableau récapitulatif de l'analyse des RCP et des notices	90
4. DISCUSSION	91
4.1. Atouts et limites	92
4.1.1. Atouts	92
4.1.2. Limites	93
4.2. Les cas de pharmacovigilance.....	94
4.2.1. Le cas de Mr A. : simvastatine en prévention secondaire (août 2012).....	96
4.2.2. Le cas de Mr B. : atorvastatine en prévention secondaire (octobre 2012).....	98
4.2.3. Le cas de Mr C. : pravastatine en prévention primaire (octobre 2013)	100
4.2.4. Le cas de Mr D. : atorvastatine en prévention secondaire (octobre 2013).....	102
4.2.5. Synthèse des cas.....	103
4.3. Synthèse de la revue de la littérature.....	105
4.4. Quelle est la part de diabète attribuable aux statines ?	108
4.5. Quelle est l'information disponible ?	109
4.6. Quelles sont les implications pour la pratique médicale?	111
4.6.1. Une découverte tardive.....	111
4.6.2. Quelle est l'évolution de ces diabètes ?	113
4.6.3. Un effet indésirable à considérer dans la pratique.....	115
4.7. Ouvertures.....	116
CONCLUSION	119
DECLARATION PUBLIQUE D'INTERET.....	123
ANNEXES.....	129
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	189
TABLE DES MATIERES	209
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	211
TABLE DES TABLEAUX.....	213
TABLE DES ANNEXES.....	215
SERMENT D'HIPPOCRATE	217

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Evolution de l'Hba1c de Mr A. dans le temps	31
Figure 2 - Evolution de l'Hba1c de Mr B. dans le temps	33
Figure 3 - Evolution de l'Hba1c de Mr C. dans le temps	36
Figure 4 - Evolution de l'Hba1c de Mr D. dans le temps	38
Figure 5 - Nombre de publications dans PubMed pour statins+diabetes de 1999 à 2013	39
Figure 6 - Nombre de publications dans PubMed pour statins+new-onset+diabetes de 1999 à 2013	39
Figure 7 – La voie du mévalonate, adaptée d'après Sirtori [84] et Brault et al. [85]	79
Figure 8 – L'action supposée des statines sur le métabolisme glucidique	85
Figure 9 - Evolution de l'Hba1c de Mr A. dans le temps	96
Figure 10 - Evolution de l'Hba1c de Mr B. dans le temps	98
Figure 11 - Evolution de l'Hba1c de Mr C. dans le temps	100
Figure 12 - Evolution de l'Hba1c de Mr D. dans le temps	102



TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 – ECR contre placebo ou traitement de référence, par ordre chronologique de plus de 1000 patients, et de plus d’un an de suivi, dont les NOD sont disponibles.	57
Tableau 2 - ECR testant différentes doses de statines, par ordre chronologique de plus de 1000 patients, et de plus d’un an de suivi, dont les NOD sont disponibles, utilisés par Preiss et al.....	59
Tableau 3 – Principaux résultats des risques de NOD pour chaque statine	76
Tableau 4 - Tableau récapitulatif des RCP disponibles au 25/4/2014, à jour concernant l’effet diabétogène des statines	90
Tableau 5 - Facteurs prédictifs de NOD de Mr A. à l’introduction de la simvastatine ...	96
Tableau 6 – Facteurs prédictifs de NOD de Mr B. à l’introduction de l’atorvastatine	98
Tableau 7 - Facteurs prédictifs de NOD de Mr C. à l’introduction de la pravastatine ..	100
Tableau 8 – Facteurs prédictifs de NOD de Mr D. à l’introduction de l’atorvastatine ..	102



TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Modèle de la grille utilisé pour les déclarations de pharmaco-vigilance	130
Annexe 2. Extraits des lettres jointes avec la grille et le formulaire de notification au CRPV	131
Annexe 2.1. Mr A.....	131
Annexe 2.2. Mr B.....	132
Annexe 2.3. Mr C.....	133
Annexe 2.4. Mr D.....	134
Annexe 3. Exemple d'un RCP et d'une notice patient à jour	135
Annexe 3.1. RCP, Partie mises en garde spéciales et précautions d'emploi.....	135
Annexe 3.2. RCP, partie effets indésirables.....	136
Annexe 3.3. Notice, partie mises en garde spéciales et précautions d'emploi	137
Annexe 3.4. Notice, partie effets indésirables	138
Annexe 4. Les dates de mis à jour des RCP des différentes statines	139
Annexe 4.1. Atorvastatine.....	139
Annexe 4.1.1 Princeps.....	139
Annexe 4.1.2 Associations.....	140
Annexe 4.1.3 Génériques	141
Annexe 4.2. Fluvastatine	145
Annexe 4.2.1 Princeps.....	145
Annexe 4.2.2 Génériques	147
Annexe 4.3. Pravastatine.....	150
Annexe 4.3.1 Princeps.....	150
Annexe 4.3.2 Associations.....	152
Annexe 4.3.3 Génériques	153
Annexe 4.4. Rosuvastatine	158
Annexe 4.4.1 Princeps.....	158
Annexe 4.5. Simvastatine	159
Annexe 4.5.1 Princeps.....	159
Annexe 4.5.2 Associations.....	161
Annexe 4.5.3 Génériques	163
Annexe 5. Détails des résultats de l'analyse des des RCP/Notices	168
Annexe 5.1. Génériques.....	168
Annexe 5.2. Princeps seuls ou en association.....	176
Annexe 6. Extrait de l'avis de la commission de la transparence de mars 2014 concernant la rosuvastatine [21]	178
Annexe 7. Extrait de l'alerte de l'EMA de mars 2012 [11]	1789
Annexe 8. Lettres adressées aux auteurs pour obtenir des précisions	183
Annexe 8.1. Lettre au Pr Mills.....	183
Annexe 8.2. Lettre au Pr Finegold	184
Annexe 8.3. Lettre au Pr Zaharan.....	185



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.