

I Revues générales

Observance du traitement par statine : importance de la gestion des effets secondaires

RÉSUMÉ : Le défaut d'observance est observé chez un patient sur deux en prévention primaire avec un doublement de la mortalité cardiovasculaire. Les mécanismes sont nombreux, parfois complexes et souvent intriqués.

Dans cet article, nous avons focalisé sur le lien entre inobservance intentionnelle et effets secondaires musculaires des statines. Les effets secondaires musculaires semblent fréquents sous statine mais cela est lié à leur grande fréquence en population générale indépendamment de tout traitement. Nous proposons quelques recommandations pour mieux gérer ces effets secondaires et, par conséquent, favoriser l'observance.



E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie-métabolisme et Prévention des maladies cardiovasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) et Institut Hospitalo-Universitaire cardiométabolique, PARIS.

Le défaut d'observance du traitement par statine est un problème fréquent, potentiellement grave et complexe à gérer en pratique quotidienne. Les mécanismes de la non-observance sont multiples. Nous proposons ici de mettre en avant l'importance des effets secondaires, en particulier musculaires, dans la problématique de l'observance.

Non-observance des traitements de la prévention cardiovasculaire

La non-observance des traitements de la prévention cardiovasculaire, en particulier des statines, est un problème fréquent. Le **tableau 1** montre une méta-analyse de l'observance de médicaments de la prévention cardiovasculaire [1].

	Prévention primaire		Prévention secondaire	
	Pourcentage de patients observants	IC 95 %	Pourcentage de patients observants	IC 95 %
Statines	57	51-64	76	70-82
Bêtabloquants	44	38-51	62	49-75
IEC*	56	49-64	70	66-75
Inhibiteurs calciques	48	38-58	76	69-82
Aspirine	-	-	65	53-77
Sartans	61	51-70	-	-
* Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.				

Tableau 1 : Méta-analyse de la fréquence de l'observance de médicaments de prévention cardiovasculaire au bout de 2 ans de traitement. D'après [1].

Celle-ci montre que l'observance est faible et qu'il y a une différence importante entre prévention primaire et secondaire. Elle montre aussi qu'au niveau international il existe peu de différence entre les traitements, sauf pour les bêtabloquants. Les conséquences de la non-observance dans les grands registres montrent que la mortalité est pratiquement doublée en cas de non-observance aux statines [2].

Les différentes études observationnelles montrent des résultats très cohérents. L'étude menée en France à partir de la base de la Sécurité sociale, en particulier, confirme la gravité des conséquences de la non-observance (augmentation de la mortalité de 40 %) [3]. Celle-ci a été très favorisée par l'émission "Fake News" de la chaîne ARTE sur les statines reprise par d'autres médias (l'absence de vérification des sources étant un problème récurrent).

L'observance doit être régulièrement évaluée

Des questions de type "Avez-vous une difficulté à prendre régulièrement le traitement ?" sont préférables à une interrogation directe de type "Prenez-vous bien votre traitement ?". La mesure du LDL-cholestérol est aussi un indicateur fiable de l'observance puisque les résistances au traitement par statine sont anecdotiques.

La crainte ou la survenue des effets musculaires : une cause majeure de non-observance

Les mécanismes qui sous-tendent une observance faible sont traditionnellement classés en facteurs associés au système de soins, au patient, à la maladie (par exemple, prévention primaire *versus* secondaire), au traitement (effets secondaires, complexité du traitement) et au médecin (en particulier son empathie et l'information délivrée au patient) [4]. Quand on se concentre sur une classe thérapeutique (les statines) et la popula-

tion française, des facteurs deviennent inopérants (comme le coût, par exemple) puisque ces traitements sont totalement pris en charge et leur coût actuel est extrêmement bas.

Enfin, certains ne sont pas modifiables (prévention primaire/secondaire). L'inobservance intentionnelle (*versus* non intentionnelle) est plus facilement liée à un désaccord avec le traitement ou à la présence d'effets secondaires alors que l'inobservance non intentionnelle est plus facilement liée à des oublis, à un style de vie (déplacements fréquents, horaires irréguliers) ou à la difficulté à développer une habitude.

>>> Le déséquilibre dans l'appréciation du risque *versus* le bénéfice

Le **tableau II** illustre l'acceptation théorique de prendre un traitement qui diminuerait de 30 % le risque d'infarctus du myocarde [5]. L'apparition d'effets secondaires entraîne très rapidement une diminution drastique du pourcentage de patients acceptant de le prendre. De façon intéressante, l'augmentation du bénéfice passant à 50 % de diminution du risque d'infarctus avec la même gradation dans les effets secondaires ne modifie en rien

le pourcentage. Cela montre que le bénéfice est occulté par la tolérance.

Une autre façon de montrer le déséquilibre entre bénéfice attendu et vécu d'un traitement chronique est appelée *disutility*. Pour chaque patient, il existe une certaine "aversion" naturelle à l'idée de prendre un traitement préventif chaque jour, à long terme (à vie) alors qu'il n'a pas de symptômes apparents. Cette aversion est plus ou moins forte... Certains n'acceptent pas, même pour 10 ans d'espérance de vie gagnée. Dans les études sur le prix à payer pour accepter un traitement chronique, le raisonnement se fait en général sur un traitement totalement dénué d'effets secondaires [6].

>>> Les effets secondaires musculaires semblent fréquents sous statine mais cela est lié à leur grande fréquence en population générale indépendamment de tout traitement

Les études de vraie vie montrent que la cause majeure d'arrêt du traitement est la survenue des effets secondaires musculaires. Il existe malheureusement très peu d'études sur la meilleure stratégie pour gérer ces effets avant la prescription ou après la prise du traitement. Les symptômes

Bénéfice	Effets secondaires	% acceptant de prendre le traitement
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Aucun	88 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Fatigue ou sensation vertigineuse sans que cela affecte la vie quotidienne	52 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Nausée sans que cela affecte la vie quotidienne	35 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Sensation de confusion ou ralentissement de la pensée sans que cela affecte la vie quotidienne	31 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Fatigue ou sensation vertigineuse qui affecte la vie quotidienne	12 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Nausée qui affecte la vie quotidienne	35 %
Diminution du risque d'IDM de 30 %	Sensation de confusion ou ralentissement de la pensée qui affecte la vie quotidienne	11 %

Tableau II : Acceptation d'un traitement chronique de prévention cardiovasculaire en fonction des effets secondaires. Étude chez 356 personnes (âge moyen 76 ans).

Revue générale

musculaires sont très fréquents dans la population générale et ils ont une fréquence similaire chez les patients sous statines.

Dans la stratégie de prise en charge des patients avec symptômes musculaires, la première étape consiste à identifier ceux qui ont un effet secondaire probablement lié à la statine et un risque potentiel (évalué par les CPK). En dehors de cette situation décrite plus en détail ci-dessous (à partir d'une publication importante), la majorité des patients ont un symptôme qui est sans relation avec la statine et le médecin peut donc continuer le traitement sans modification. Il rassure le patient et éventuellement recherche la cause du symptôme. Le **tableau III** montre le score validé d'imputabilité des douleurs au traitement par statine [7].

Sur un plan quantitatif, il est intéressant de voir la grande fréquence des symptômes dans plusieurs publications. Dans une étude conduite en France, la fréquence des pathologies douloureuses chroniques musculaires est de 20 % [8]. Enfin, dans une méta-analyse regroupant 25 articles et analysant uniquement les douleurs diffuses et chroniques, la fréquence se situe entre 10 et 15 %, avec une forte augmentation liée à l'âge et une fréquence un peu supérieure chez la femme [9]. Dans les études de cette méta-analyse, qui permettent une analyse en fonction de l'âge, la fréquence est proche de 0 avant 30 ans pour atteindre un pic de fréquence vers 70 ans. L'âge moyen des patients sous statines permet de comprendre pourquoi tant de patients ont une plainte musculaire.

À l'inverse, l'expérience en pédiatrie montre une remarquable tolérance des statines. Dans l'étude HPS publiée en 2002 et comparant la simvastatine 40 mg à un placebo, à chaque visite, environ 6 % des patients avaient une plainte musculaire, avec une fréquence identique dans le groupe placebo et le groupe traité par simvastatine [10]. Les crampes sont fréquentes aussi dans la population générale (plus de 30 % des patients de plus de 60 ans).

	Nombre de points
Douleur symétrique hanches/cuisses	3
Douleur symétrique mollets	2
Douleur symétrique partie supérieure du corps	2
Douleur non symétrique ou intermittente	1
Apparition des douleurs rapide < 4 semaines*	3
Apparition des douleurs dans les 4-12 semaines	2
Apparition des douleurs après 12 semaines	1
Disparition rapide < 2 semaines	2
Disparition entre 2 et 4 semaines	1
Persistance après 4 semaines	0
Réapparition rapide < 4 semaines si reprise de la statine	3
Réapparition entre 4 et 12 semaines si reprise de la statine	1
Total	
Responsabilité de la statine probable si le total est entre 9 et 11 points, possible entre 7 et 8 points et improbable si inférieur à 7 points.	

Tableau III : Critères cliniques de probabilité de l'imputabilité de signes musculaires aux statines.

>>> En cas de symptôme musculaire, il faut apporter des solutions au patient. Cela peut être le traitement des crampes, l'association à une prise de vitamine D, la modification du schéma thérapeutique

Au sein de la population avec crampes, il faut évoquer une pathologie secondaire bien qu'elle soit rarement en cause (neuropathie du diabétique, fibromyalgie, cirrhose, insuffisance rénale ou autre pathologie neurologique ou musculaire). La plupart des crampes sont toutefois isolées sans pathologie sous-jacente. La ou les causes ne sont pas connues. L'effet des traitements est mal documenté et une récente méta-analyse de la Cochrane montre que le magnésium n'a pas d'efficacité démontrée [11]. La quinine montre toutefois une certaine efficacité (revue *in* [12]). Ce traitement est à réserver aux formes sévères et n'est pas dénué d'effets secondaires. Les recommandations pratiques sont l'échauffement en cas d'activité physique, les exercices d'étirement et l'hydratation.

Pour améliorer l'observance

1. Simplification du traitement

La simplification du traitement est toujours essentielle. Quand c'est possible, seuls les traitements indispensables doivent être maintenus. Le patient peut choisir la prise le matin ou le soir pour les statines. En effet, la différence d'efficacité est faible et absente pour les deux statines dont la demi-vie est longue (atorvastatine et rosuvastatine). L'utilisation de combinaison fixe (par exemple, statine et ézétimibe) diminue le nombre de comprimés et doit être privilégiée. Enfin, en cas de symptôme attribué par le patient à sa statine, il faut changer de statine et moduler la dose.

2. Autres facteurs

Les autres facteurs à prendre en compte pour améliorer l'observance sont nombreux. Ils ont en moyenne chacun un impact qui est non évalué ou faible. Toutefois, cet impact est très hétérogène

POINTS FORTS

- Les plaintes musculaires dans la population générale sont très fréquentes.
- L'imputabilité aux statines peut être évaluée par un questionnaire validé.
- Quand l'imputabilité est possible, il faut rassurer (faible gravité le plus souvent si les CPK ne sont pas élevées) et proposer une solution (modification du traitement et traitement adjuvant).
- Globalement, la communication est importante pour rééquilibrer l'évaluation par le patient du bénéfice *versus* le risque.

et il faut donc adapter et personnaliser les recommandations

>>> La préparation au traitement (en particulier en prévention primaire)

Il est essentiel que le patient soit progressivement amené à la nécessité du traitement quand il est indiqué. En cas de réticence, une analyse du mécanisme est indispensable (doute sur le rôle du cholestérol, doute sur l'efficacité du traitement, crainte sur l'idée d'un traitement au long cours, peur des effets secondaires). Le **tableau IV** illustre

l'ambiguïté de la représentation du cholestérol, du risque et des maladies cardiovasculaires en population générale. Les conseils diététiques sont importants. Même si tous les patients ne les suivent pas rigoureusement, leur absence est source d'inobservance. Le patient a probablement besoin de se prouver qu'il n'arrive pas à normaliser son cholestérol sans traitement.

>>> La décision partagée

Elle nécessite que le patient comprenne quel est le rapport bénéfice/risque pour

lui. Le bénéfice peut être expliqué en pourcentage de diminution. Plus simplement, il peut aussi être expliqué au travers des couleurs du risque de l'équation SCORE (plus on est vers le rouge, plus le bénéfice de la statine est élevé). Dans l'explication du bénéfice, l'imagerie (le score calcique principalement mais aussi l'échographie des artères périphériques) peut être un élément de motivation. L'idée d'une prévention qui serait valable pour tous (par exemple, les statines après 50 ans) n'est pas acceptée par les patients et la population générale. Il est donc important de montrer que l'indication est personnalisée en expliquant les raisons du choix (cumul des facteurs de risque, état artériel, etc.).

>>> Rappel et feedback quand l'inobservance est non intentionnelle

Le pilulier peut être une aide, en particulier chez les sujets âgés et ceux qui ont plusieurs traitements. Il existe de nombreux piluliers avec alarme dans le commerce. Ce type de pilulier électronique permet d'avertir jusqu'à 6 fois par jour, et ce toute la semaine, l'utilisateur de la prise de comprimés avec un pictogramme pour le matin, le midi, le

Revue générale

- **Cholestérol**: tout le monde en a, il est indispensable à la vie, pourtant ce facteur est connu comme étant associé à un risque accru de maladie cardiovasculaire.
- **Excès de cholestérol**: source de culpabilité (alimentation). L'identification d'un facteur génétique dans l'hypercholestérolémie familiale est associée à une augmentation de l'observance.
- **Ambiguïté**: il y a du bon et du mauvais cholestérol.
- **Maladie cardiovasculaire**: associée à la fatalité (donc peu accessible à la prévention), faible gravité perçue (angioplastie et séjour très court en hospitalisation).
- **Prévention primaire et prévention de masse** (un médicament "chimique" pour une personne non malade).
- **Les statines**: baisse historique de la mortalité (étude 4S) puis retrait du marché d'une statine pour effets secondaires.
- **Lobbys puissants opposés** (industrie produits laitiers/industrie pharmaceutique).

Tableau IV: Dualité de la perception du cholestérol, du risque et des maladies cardiovasculaires dans le grand public.

soir et la nuit. Chacune de ces barrettes ainsi que le boîtier alarme peuvent être séparés pour être facilement transportés. Deux rappels sont effectués si l'alarme n'est pas désactivée pour réduire à son minimum le risque d'oubli.

>>> Empathie et relation de confiance

Dans toutes les études d'observance, l'empathie et la relation de confiance sont essentielles. Il n'y a toutefois pas de recette simple pour être empathique ! L'écoute peut permettre d'identifier ce à quoi le patient attribue son infarctus (quand il est en prévention secondaire). L'empathie est aussi importante dans la gestion des effets secondaires. Il faut expliquer qu'ils sont possibles mais surtout que leur gestion est facile et qu'il n'y pas de crainte sur le long terme. Il est parfois utile d'expliquer de quelle façon les effets secondaires sont identifiés (étude contre placebo) et que la notice d'information est parfois un fourre-tout peu informatif pour les traitements qui disposent d'une large base de données *versus* placebo (comme les statines). Si l'empathie n'est pas une caractéristique facile à acquérir, il faut souligner qu'une formation sur des principes simples de communication est très efficace.

Les recommandations de prise en charge des dyslipidémies comportent un long

chapitre sur l'observance [13]. Neuf recommandations sont indiquées pour favoriser l'acceptation du traitement. Elles s'ajoutent à des recommandations pratiques (favoriser la combinaison de traitement pour diminuer le nombre de pilules). Plusieurs références clés sur cet aspect sont données [6].

Conclusion

L'observance est actuellement le problème majeur du traitement par statine. Les causes sont multiples. La crainte des effets secondaires, en particulier musculaires, leur survenue et la façon dont ils sont gérés par le médecin jouent un rôle clé dans l'observance.

BIBLIOGRAPHIE

1. NADERI SH, BESTWICK JP, WALD DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*, 2012;125:882-887.e1.
2. BJÖRKLUND E, NIELSEN SJ, HANSSON EC *et al.* Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*, 2020;41:1653-1661.
3. BEZIN J, FRANCIS F, NGUYEN NV *et al.* Impact of a public media event on the

- use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:91-98.
4. LANSBERG P, LEE A, LEE ZV *et al.* Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc Health Risk Manag*, 2018;14:91-102.
5. FRIED TR, TINETTI ME, TOWLE V *et al.* Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med*, 2011;171:923-928.
6. FONTANA M, ASARIA P, MORALDO M *et al.* Patient accessible tool for shared decision making in cardiovascular primary prevention: balancing longevity benefits against medication disutility. *Circulation*, 2014;129:2539-2546.
7. ROSENSON RS, BAKER SK, JACOBSON TA *et al.*; The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014;8(3 Suppl):S58-S71.
8. HADJAT Y, SERRIE A, TREVES R *et al.* Pain associated with health and economic burden in France: results from recent National Health and Wellness Survey data. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2018;10:53-65.
9. MANSFIELD KE, SIM J, JORDAN JL *et al.* A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Pain*, 2016;157:55-64.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002;360:7-22.
11. GARRISON SR, KOROWNYK CS, KOLBER MR *et al.* Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;9:CD009402.
12. YOUNG G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid*, 2015;2015:1113.
13. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, MYLAN, Silence Therapeutic et Novartis (consulting/présentation).