



## Bénéfices et risques des statines en prévention primaire chez la personne âgée

Jean-Philippe Joseph<sup>1</sup>, Mélanie Afonso<sup>1</sup>, Driss Berdai<sup>2</sup>, Nathalie Salles<sup>3</sup>, Antoine Bénard<sup>4</sup>, Bernard Gay<sup>1</sup>, Fabrice Bonnet<sup>5</sup>

Disponible sur internet le :  
14 novembre 2015

1. Université de Bordeaux, département de médecine générale, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France
2. CHU de Bordeaux, service de pharmacologie médicale, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France
3. CHU de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, département de gériatrie, 33604 Pessac cedex, France
4. CHU de Bordeaux, USMR, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France
5. CHU de Bordeaux, hôpital Saint-André, service de médecine interne et maladies infectieuses, 33000 Bordeaux, France

### Correspondance :

Jean-Philippe Joseph, université de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.  
[jean-philippe.joseph@u-bordeaux.fr](mailto:jean-philippe.joseph@u-bordeaux.fr)

### ■ Résumé

**Contexte et objectif** > Les statines prescrites en prévention primaire avant 75 ans permettent de réduire les évènements cardiovasculaires de 20 à 30 % et la mortalité de 10 % au prix d'effets indésirables acceptables. Nous avons cherché à savoir si ces résultats persistaient après 75 ans.

**Sources documentaires** > Revue de la littérature des grands essais randomisés statines versus placebo et des méta-analyses ayant inclus des patients de 75 ans et plus traités par statines en prévention primaire.

**Résultats** > Depuis les années 1990, une vingtaine d'essais contrôlés randomisés étudiant les statines versus placebo en prévention primaire ont été publiés et étudiés dans des méta-analyses. Les critères d'exclusions, en particulier l'âge supérieur à 70 ans, sont le plus souvent restrictifs. L'impact sur la mortalité toutes causes dans les quatre principales études et les méta-analyses chez les plus de 75 ans n'est pas démontré. D'un autre côté, une récente méta-analyse d'études observationnelles incluant des sujets entre 70 et 89 ans traités par statines a retrouvé qu'un cholestérol total bas était associé à une baisse modérée de la mortalité cardiovasculaire, sans diminution de la mortalité toutes causes. De plus, dans un contexte fréquent de polymédication dans cette tranche d'âge, les statines peuvent être responsables de nombreux effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et d'une altération de la qualité de vie.

**Conclusion** > Compte tenu de l'absence de preuve formelle d'efficacité en termes de mortalité toutes causes et d'un niveau élevé d'effets secondaires, le rapport bénéfice/risque d'une prévention primaire par statines n'est pas établi chez les personnes âgées. Le poids économique des

prescriptions de statines et leur retentissement possible sur la qualité de vie justifient une analyse médico-économique de l'arrêt de ce traitement chez les personnes de 75 et plus.

## ■ Summary

### Benefits and risks for primary prevention with statins in the elderly

*Context > Statins in primary prevention before 75 years old reduce cardiovascular events from 20 to 30% and mortality from 10% with acceptable side effects. We investigated whether these results persisted for patients aged 75 and older taking statin.*

*Method > Methodic review of large randomized clinical trials and meta-analyses that included patients 75 years and older treated with statins in primary prevention.*

*Results > Since the 1990s, a score of randomized controlled trials studying statins versus placebo in primary prevention were published and studied in meta-analyses. Exclusion criteria, including persons older than 70 years, are often restrictive. The impact on all-cause mortality in the four main studies and meta-analyses in over 75 years has not been demonstrated. On the other hand, a recent meta-analyses of observational studies including subjects between 70 and 89 years treated with statins found that low total cholesterol was associated with a moderate decrease in cardiovascular mortality, with no decrease in all-cause mortality. Moreover, in a common context of comorbidities in this age group, statins may be responsible for many adverse effects, drug interactions and impaired quality of life.*

*Conclusion > Given the lack of formal evidence of effectiveness in terms of all-cause mortality and a high level of adverse effects, the benefit/risk of primary prevention with statins is not established in the elderly. The economic weight of statin prescriptions and their possible impact on quality of life justify an economic analysis of discontinuing statin therapy for people 75 years and older.*

## Introduction

La part de population qui croît le plus vite dans les pays industrialisés est représentée par les sujets de 75 ans et plus. Selon l'Institut national d'étude démographique en 2013, l'espérance de vie à 75 ans est de 11,7 ans chez les hommes et de 14,5 ans chez les femmes [1]. Dans cette population âgée, les événements cardiovasculaires (CV), incluant cardiopathies ischémiques et maladies cérébrovasculaires, constituent la première cause de mortalité dans le monde et une cause majeure de morbidité dans les pays industrialisés et les pays à plus faibles ressources.

Les événements CV sont multifactoriels et les modifications d'hygiène de vie constituent la base de la prévention de ces événements. Lorsque la réduction des facteurs de risque n'est pas obtenue par des moyens non médicamenteux, le recours à des mesures pharmacologiques est indiqué [2]. Les statines sont des inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-coA réductase réduisant la synthèse de cholestérol et en particulier de LDL-cholestérol, facteur de risque indépendant d'évènement cardiovasculaire. L'efficacité des statines en prévention primaire et secondaire a été démontrée dans de nombreuses études randomisées à large échelle depuis une vingtaine d'années, avec une réduction de la mortalité toutes causes de 10 % et de la

survenue d'évènements CV de 15 à 23 % selon le type d'évènements, même si la réduction en termes de risque absolu est faible [2].

Les recommandations françaises de l'Afssaps en 2005, comme les recommandations européennes et anglaises plus récentes [3,4], sont unanimes sur l'intérêt de traiter par statines les patients en prévention primaire en fonction du risque CV. Cependant, elles soulignent le manque de données pour la population des 80 ans et plus. Les dernières recommandations de l'American College of Cardiology en 2013 [5], qui viennent pourtant de bouleverser la prise en charge de l'hypercholestérolémie en prévention primaire, sont toutes aussi prudentes dans cette tranche d'âge : elles préconisent de traiter par statines en prévention primaire les patients de plus de 75 ans dont le LDL-cholestérol  $\geq 1,90$  g/L après évaluation du bénéfice escompté, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses attendus des statines. En effet, les études randomisées ayant permis l'autorisation de mise sur le marché des statines en prévention primaire ont surtout inclus des sujets d'âge inférieur à 75 ans.

En France, selon le Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIR-AM), 22 % des neuf millions de personnes de 75 ans et plus étaient traitées en 2012 par statines, dont près d'un tiers en prévention primaire.

L'intérêt des statines chez les personnes âgées de 75 ans et plus est donc débattu, en particulier dans l'indication prévention primaire, d'autant que des événements liés à l'observance, aux interactions médicamenteuses et aux effets indésirables pourraient altérer la qualité de vie des personnes de cette classe d'âge traitées par statines.

L'objectif de cette revue était de faire le point des preuves disponibles sur l'efficacité et les effets indésirables des statines en prévention primaire dans cette tranche d'âge.

## Méthode

Une revue méthodique de la littérature a été réalisée sur les essais cliniques contrôlés et les méta-analyses publiés de janvier 1990 à décembre 2014 et ayant inclus des personnes de 75 ans et plus traitées par statines en prévention primaire. La recherche a été effectuée sur Medline avec les mots clés : *statin, elderly, primary prevention*. N'ont été retenus que les essais cliniques contrôlés randomisés statines versus placebo. Très peu d'études ayant inclus des patients de 75 ans et plus, les essais menés chez les plus de 65 ans ont été également retenus.

Dans un deuxième temps, les effets indésirables rapportés dans ces études cliniques, et plus généralement dans la littérature, ont été colligés.

## Résultats

### Statines et risque cardiovasculaire

Les premières études portant sur la prévention primaire des événements CV par statines remontent au début des années 1990. Depuis cette date, une vingtaine d'entre elles ont été publiées et étudiées dans des méta-analyses.

La dernière méta-analyse de la Cochrane Collaboration en 2013 [6] a inclus 19 essais cliniques randomisés contrôlés statines versus placebo entre 1994 et 2008, regroupant 56 934 participants.

En ce qui concerne la mortalité toutes causes, seule l'étude JUPITER (rosuvastatine versus placebo) faisait état individuellement d'une réduction de mortalité de 20 % [IC95 % : 0,67–0,97] ;  $p = 0,02$  [7]. Quand les données des 19 essais étaient agrégées, un risque relatif (RR) de 0,86 [IC95 % : 0,79–0,94] était noté en faveur de l'utilisation des statines sur la mortalité globale [6].

En ce qui concerne les événements coronariens mortels et non mortels, quatre études regroupant 48 049 personnes trouvaient une réduction de l'incidence de ces événements dans les bras « statines » et les données agrégées montraient un RR de 0,73 [IC 95 % : 0,67–0,80] en faveur des statines [6].

Les résultats concernant les événements CV, les événements cérébrovasculaires et la combinaison de ces différents événements allaient tous dans le même sens d'une réduction des événements de 20 à 30 % selon l'événement et la combinaison considérée [6].

Le traitement par statines était associé à une réduction significative du cholestérol total (CT) de  $-1,05$  mmol/L [IC95 % :  $-1,35$  ;  $-0,76$ ] et du cholestérol LDL (C-LDL) de  $-1,00$  mmol/L [IC95 % :  $-1,16$  ;  $-0,85$ ] [6].

Ces données, issues d'essais contrôlés, ont donc amené à renforcer la prescription de statines comme le montrent les dernières recommandations américaines citées plus haut. Cependant, malgré la puissance de ces études et de cette méta-analyse, certaines limites peuvent être évoquées. Il s'agit en effet d'études randomisées avec des critères d'inclusion le plus souvent très restrictifs (âge, risque cardiovasculaire, niveau de LDL-cholestérol, élévation de la CRP...), rendant difficile la comparaison avec la population générale, et financées par l'industrie pharmaceutique. De plus, les populations concernées sont originaires d'Amérique ou d'Europe du Nord, avec un risque cardiovasculaire supérieur à celui observé en France. Enfin, l'âge > 80 ans ou même > 70 ans constitue un critère d'exclusion pour 12 de ces 19 études et la médiane d'âge de 57 ans dans cette méta-analyse rend compte des limites relatives aux données exploitables pour la tranche d'âge > 75 ans.

Quelques études ont essayé d'aborder spécifiquement la question de l'intérêt des statines dans la population âgée (*tableau I*). L'étude PROSPER [8], publiée en 2002, a évalué l'effet de la pravastatine 40 mg sur le risque d'événements coronariens et cérébrovasculaires dans une population de 5804 personnes âgées de 70 à 82 ans (âge moyen : 75,3 ans) dans laquelle 44 % des individus avaient déjà présenté un événement cardiovasculaire et étaient donc en prévention secondaire. Si le bénéfice de la pravastatine est relevé sur une période de 3,2 ans pour le critère de jugement principal (critère composite de décès par maladie coronarienne, infarctus, événement cérébrovasculaire) avec une réduction du risque de 15 % ( $p = 0,014$ ), il n'est pas relevé de réduction de la mortalité toutes causes (10,5 % dans le bras placebo vs 10,3 % dans le bras pravastatine,  $p = 0,74$ ). L'analyse en sous-groupe des 3239 participants en prévention primaire ne montrait aucune réduction significative du risque d'affection coronarienne et d'accidents vasculaires cérébraux, fatals ou non. L'intérêt d'une statine chez les sujets n'ayant pas antérieurement présenté d'événement cardiovasculaire n'est donc pas validé dans cette étude en ce qui concerne la mortalité globale.

Dans une sous-analyse de l'étude JUPITER portant sur 5695 personnes de plus de 70 ans traitées en prévention primaire par rosuvastatine 20 mg, des résultats similaires étaient observés avec une réduction des événements CV de 39 % ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de réduction significative de la mortalité cardiovasculaire (RR 0,83 [IC95 % : 0,47–1,48] ;  $p = 0,53$ ), ni de la mortalité toute cause (RR = 0,80 [IC95 % : 0,62–1,04] ;  $p = 0,09$ ) [9].

Dans l'étude ASCOT-LLA évaluant l'atorvastatine 10 mg chez des patients hypertendus porteurs de trois autres facteurs de risque CV et initialement publiée en 2003 [10], les auteurs ont

TABLEAU I

Résumé des essais cliniques randomisés contrôlés statines versus placebo dont l'âge maximal limite d'inclusion dépasse 75 ans et comprend des données en prévention primaire

Essais cliniques	Nombre de participants	Intervention	Âge intervalle (moyenne)	Durée du suivi (moyenne)	Risque relatif pour les ECV (IC95 %)	Réduction du risque absolu pour les ECV	Risque relatif de décès toutes causes (IC95 %)
PROSPER (2002)	5804	Pravastatine 40 vs placebo	70 à 82 ans (75,3)	3,2 ans	0,85 (0,74-0,97)	2,10 %	0,97 (0,83-1,14)
JUPITER (2008)	17 802	Rosuvastatine 20 vs placebo	50 à 97 ans (66 ans)	1,9 an (max. 5 ans)	0,56 (0,46-0,69)	1,25 %	0,80 (0,67-0,97)
JUPITER Analyse en sous-groupe (2010)	5695	Rosuvastatine 20 vs placebo	70 à 97 ans (74 ans)	1,9 an (max. 5 ans)	0,61 (0,46-0,82)	0,77 %	0,80 (0,62-1,04)
CARDS (2004)	1129	Atorvastatine 10 vs placebo	65 à 75 ans (69 ans)	3,9 ans	0,62 (0,42-0,92)	3,90 %	0,78 (0,51-1,18)
ASCOT-LLA Analyse en sous-groupe (2011)	4445	Atorvastatine 10 vs placebo	>65 ans (71,1 ans)	3,3 ans	0,63 (0,44-0,89)	1,40 %	0,98 (0,77-1,23)

ECV : évènements cardiovasculaires.

comparé, dans une sous-étude publiée en 2011, l'efficacité de l'atorvastatine chez 4445 patients de plus de 65 ans et chez les autres [11]. Il en ressortait que la réduction d'évènement était similaire (d'environ 35 %) dans les deux strates d'âge alors que la mortalité toutes causes n'était pas significativement diminuée. Les patients d'âge > 80 ans n'étaient pas inclus dans l'étude.

L'étude CARDS en 2004 [12] évaluait l'efficacité de ce même traitement cette fois chez des patients diabétiques de type 2 de 40 à 75 ans en prévention primaire. Dans l'étude en sous-groupe publiée séparément [13] en 2006, les patients de plus de 65 ans traités par statine avaient une réduction significative de 38 % des évènements cardiovasculaires majeurs ( $p = 0,017$ ) sans que la diminution de la mortalité toutes causes soit significative ( $p = 0,245$ ).

En novembre 2013, une méta-analyse de 8 études incluant 24 674 personnes de plus de 65 ans avec un suivi moyen de 3,5 ans traités en prévention primaire (8 études incluant 24 674 personnes) concluait à un bénéfice significatif des statines sur le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire (de respectivement 39 et 24 %) [14]. En revanche, il n'était pas noté de bénéfice significatif des statines, ni sur le risque de décès par évènement CV, ni sur le risque de décès toutes causes. L'âge moyen d'initiation des statines était de 73 ans et certaines de ces études n'incluaient pas les individus de plus de 80 ans. Ces résultats apparemment contradictoires chez les personnes de 75 ans et plus peuvent trouver différentes explications. Si les statines permettent une réduction des évènements CV, fatals ou

non, cette réduction est moins importante que pour les strates d'âge inférieures, alors que le risque CV est plus élevé. La proportion de décès d'origine non CV, en raison de la multiplication fréquente des pathologies associées, augmente avec l'âge et peut expliquer l'absence de réduction de la mortalité toutes causes. Enfin, l'association entre CT et risque CV est beaucoup moins prononcée après 75 ans.

Ainsi, dès 2004, une méta-analyse recherchait un lien entre le niveau de cholestérol, d'une part, la morbidité CV et la mortalité, d'autre part. Elle montrait que si le niveau de cholestérol était associé au risque d'évènement CV chez les hommes de plus de 65 ans (risque relatif augmenté d'environ 20 % pour un CT  $\geq 2,40$  g/L), ce risque disparaissait chez les personnes de plus de 75 ans [15]. Pour la mortalité CV, il existait une association entre le niveau de CT et la mortalité CV chez les hommes  $\geq 65$  ans mais qui n'était pas retrouvée chez les femmes. Il n'existait aucune association significative entre le niveau de CT et la mortalité toutes causes (RR = 0,98 [IC95 % : 0,75-1,20] chez les hommes, RR = 0,92 [IC95 % : 0,78-1,06] chez les femmes) pour une augmentation de 1 mmol/L de CT. Enfin, dans les études longitudinales étudiant l'association entre le CT et la mortalité chez des personnes âgées de plus de 80 ans, les données agrégées faisaient état d'un risque relatif de mortalité de 0,72 [IC95 % : 0,65-0,80] chez les personnes ayant un CT  $\geq 6,5$  mmol/L vs celles ayant un CT < 5,0 mmol/L [15].

Une large méta-analyse publiée en 2007 portant sur 61 études observationnelles et presque 900 000 personnes, et incluant des sujets de 40 à 89 ans, montrait une association globale

entre le niveau de CT et le risque de mortalité CV [16]. Le bénéfice d'une diminution d'1 mmol/L du CT s'amenuisait avec l'âge, la réduction du risque relatif de mortalité coronarienne passant de 0,44 dans la tranche des 40-49 ans à 0,83 dans celle des 70-89 ans. Un CT élevé avait par contre un rôle protecteur sur le risque d'évènements cérébrovasculaires après 70 ans. Cependant, le risque de mortalité toutes causes n'était pas étudié.

Enfin, une revue en 2010 de 12 études observationnelles et essais randomisés portant sur le niveau de CT et le risque de mortalité chez les personnes  $\geq 80$  ans montrait une association inverse avec le niveau de CT. En particulier, un cholestérol  $< 5,5$  mmol/L était associé à un excès de mortalité. Certaines études faisaient état d'un niveau de mortalité au plus bas pour un niveau de CT autour de 6 mmol/L sans qu'il soit possible de déterminer un niveau optimal pour les personnes  $\geq 80$  ans [17]. Il est possible que l'excès de mortalité observé en présence d'un CT bas soit lié au terrain, en particulier à une incidence plus élevée de pathologies chroniques potentiellement graves.

Au total, aucun essai randomisé n'a inclus spécifiquement des personnes de plus de 75 ans permettant d'évaluer de façon pertinente l'intérêt des statines en prévention primaire. C'est ce que relèvent les recommandations françaises et les récentes recommandations américaines de novembre 2013 sur la prise en charge du risque cardiovasculaire. De plus, les données disponibles ne retrouvent pas de réduction de la mortalité toutes causes, qui est l'objectif thérapeutique principal en matière de décision thérapeutique individuelle et de santé publique.

De la même façon, il n'existe pas d'étude clinique permettant de valider l'arrêt des statines dans cette classe d'âge ce qui pourrait pourtant avoir un intérêt clinique et médico-économique avec un impact financier extrêmement importants compte tenu du nombre de personnes traitées et des effets secondaires potentiels de cette classe thérapeutique.

### Statines et effets indésirables

Dans les essais cliniques randomisés, les statines apparaissent bien tolérées et les effets indésirables sont rares [6], y compris dans ceux concernant une population proche de 75 ans [8,9,11,13]. Cependant, la rigueur des critères d'inclusion dans ces études expliquent en partie la discordance observée avec les grandes études longitudinales [18]. De plus, les statines peuvent être responsables de nombreux effets indésirables et d'une altération de la qualité de vie augmentant avec l'âge, dans un contexte fréquent d'insuffisance rénale ou hépatique, de polymédication et d'interactions médicamenteuses [19], surtout lors de traitement par statines à posologie élevée [20,21].

Si les études individuelles de mise sur le marché des statines ne font état que de peu d'impact sur la sphère musculosquelettique des patients traités, une méta-analyse a montré un risque accru d'un facteur 2,6 [IC 95 % : 1,1-5,9] de myalgies et

de rhabdomyolyse biologique chez les personnes traitées par statines [22]. Des études observationnelles et spécifiques montraient une prévalence de cette atteinte de 10,5 à 22 % [23,24] qui associait douleurs musculaires (en particuliers membres inférieurs), fatigue, sensation de faiblesse. La normalisation de la fonction musculaire à l'arrêt des statines n'était pas toujours complète suggérant un possible mécanisme de cytopathie mitochondriale sous-jacent. Une prédisposition génétique était également évoquée pour expliquer la sensibilité de certains individus aux statines [25].

Enfin, de très nombreuses observations et séries de cas de rhabdomyolyses graves voire mortelles sous statines étaient également rapportées dans la littérature [26] et ont même abouti au retrait du marché de l'une d'entre elles il y a quelques années.

Les statines sont également associées à un risque accru de diabète. Une méta-analyse des essais randomisés publiée en 2010 faisait état d'un risque accru de 9 % de diabète chez les patients traités par statines versus placebo [27]. Ce risque, préalablement identifié dans les deux grandes études JUPITER et PROSPER, augmentait avec l'âge d'inclusion dans les études. Il ne remet pas en cause l'indication en prévention secondaire mais doit être pris en considération, notamment dans les situations de prévention primaire [28].

L'atteinte hépatique est rare au cours d'un traitement par statines. Elle concerne préférentiellement certaines statines (fluvastatine, atorvastatine) et est associée aux fortes posologies [20,21]. Néanmoins, plusieurs dizaines de cas de défaillance hépatique ont été rapportés au cours des traitements par statines dans la littérature [25].

L'utilisation des statines a été associée à un risque de troubles cognitifs dans des études observationnelles et de petites études randomisées [25,26]. Ces troubles disparaissent à l'arrêt du traitement, suggérant un effet idiosyncrasique [29]. Ils pourraient être sous-tendus par une toxicité mitochondriale, déjà évoquée pour expliquer l'atteinte musculaire. Les résultats des études montrant une association possible entre statines et troubles cognitifs ont amené la Food and Drug Administration à ajouter une précaution d'utilisation aux statines en 2012. Cependant, ce risque n'a pas été retrouvé dans les grandes études ni les méta-analyses d'essais randomisés récentes [30,31]. Un effet protecteur sur le déclin cognitif d'un traitement à long terme a été observé dans une méta-analyse [30] mais pas dans d'autres [18,31]. Dans l'étude PROSPER, premier essai clinique étudiant l'évolution des fonctions cognitives chez les personnes âgées traitées par statines, aucun effet sur le déclin cognitif n'avait été retrouvé après 42 mois de suivi [32]. L'effet des statines sur les troubles cognitifs est donc encore controversé, notamment en raison des nombreux biais méthodologiques dont souffrent les études [33].

Récemment, plusieurs études ont souligné une association entre l'utilisation de statines et une diminution de l'exercice

physique. Une large étude prospective observationnelle portant sur plus de 4000 personnes suivies en moyenne 6,9 ans a confirmé cette association et montré que le déclin d'activité quotidienne était plus prononcé chez les utilisateurs de statines que chez les non-utilisateurs, y compris après ajustement sur les principales covariables d'intérêt [34].

Ces résultats sont à rapprocher d'une étude randomisée récente montrant sur plus de 1000 patients que les statines (simvastatine ou pravastatine) étaient significativement associées à une « perte d'énergie » et à une sensation accrue de fatigue, en particulier chez les femmes, avec une possible perte d'activité [35]. Ce retentissement sur l'activité physique et la qualité de vie pourrait avoir des conséquences graves chez les patients les plus âgés.

D'autres effets indésirables des statines ont été mentionnés dans des séries de cas ou des études transversales sans que ceux-ci n'aient pu être confirmés dans des études longitudinales. Une étude populationnelle menée en Grande-Bretagne sur plus de deux millions de personnes a ainsi retrouvé une augmentation du risque de cataracte de 16 à 40 % chez les utilisateurs de statines [36]. D'autres études (dont certaines comparatives contrôlées) ont montré une augmentation de l'incidence des cancers digestifs et du sein chez les personnes traitées par statines sans que les méta-analyses d'essais randomisés ne confirment cette association [25,36].

Enfin, les statines sont associées à de nombreuses interactions médicamenteuses, car majoritairement métabolisées par la voie du cytochrome P450 3A4 (atorvastatine, simvastatine) et 2C9 (fluvastatine). Près de la moitié des composés pharmacologiques vont intervenir avec la voie métabolique du CYP450 exposant donc les individus sous statines, et tout particulièrement les personnes âgées polymédiquées, à un risque majeur d'interaction médicamenteuse [26]. L'administration d'inhibiteur du CYP450 (fluoxétine, amiodarone, vérapamil, diltiazem, certains macrolides, jus de pamplemousse...) augmente le risque de toxicité, en particulier musculaire.

Ces nombreux effets indésirables ont un impact sur l'observance des personnes à un traitement. Une étude de cohorte a ainsi

montré que la couverture journalière par statines à 15 mois était satisfaisante dans seulement 56 à 72 % des cas selon les groupes de patients [37].

## Conclusion

Compte tenu de l'absence de preuve formelle d'efficacité et d'un niveau d'effets indésirables difficile à apprécier, le rapport bénéfice/risque d'une prévention primaire par statines n'est pas établi chez les personnes âgées. Une abondante littérature est consacrée à cette prescription et les avis d'experts sont multiples et discordants [38-42], en l'absence d'études contrôlées permettant de valider l'intérêt des statines dans cette population. Récemment, une étude randomisée chez des patients âgés en moyenne de 74 ans avec un pronostic vital engagé à moyen terme montrait que l'arrêt de statines était sûr, avec une possible amélioration de la qualité de vie [43].

Or près de 10 % des personnes  $\geq 75$  ans, soit approximativement un million de personnes en France en 2012, prennent des statines en prévention primaire en France. L'évaluation de l'intérêt médical des statines dans cette population, au même titre que celui des antihypertenseurs et des antidiabétiques, pourrait avoir un impact important en termes de santé publique et de dépenses de santé pour l'assurance maladie.

Dans ce contexte, il n'y a pas d'argument solide pour débiter un traitement par statine en prévention primaire après 75 ans. Une analyse médico-économique de l'arrêt des statines chez les personnes âgées de 75 ans et plus se justifie à la fois par l'importance de la population cible, le retentissement du traitement sur la qualité de vie des patients et le coût élevé du traitement pour l'assurance maladie. C'est l'objectif de l'étude SAGA qui est développée par le département de médecine générale de l'université et le centre hospitalo-universitaire de Bordeaux.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Institut national d'études démographiques (INED). Table de mortalité; 2013 [Disponible en ligne : <http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/table-mortalite/>. Consulté le 23/03/2015].
- [2] Haute Autorité de santé. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. Évaluation des technologies de santé – analyse médico-économique. Paris: HAS; 2010 [Disponible en ligne : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)].
- [3] Reiner Z, Catapano AL, De Backer, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force of management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (Clinical guideline 81); 2014 [Disponible en ligne : [www.nice.org.uk/guidance/CG181](http://www.nice.org.uk/guidance/CG181). Consulté le 23/03/2015].
- [5] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 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* 2014;129:S1-45.
- [6] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease

- (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:1-61.
- [7] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- [8] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- [9] Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older individuals with high C-reactive protein and low LDL levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488-96.
- [10] Sever PS, Dalhof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. 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. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- [11] Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Buch J, et al. Impact of atorvastatin among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm. *J Hypertens* 2011;29:592-9.
- [12] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
- [13] Neil HA, DeMicco DA, Luo D, Betteridge DJ, Colhoun HM, Durrington PN, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* 2006;29:2378-84.
- [14] Savarese G, Gotto Jr AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
- [15] Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2004;14:705-21.
- [16] Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
- [17] Petersen LK, Christensen J, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80± year olds. *Age Ageing* 2010;39:674-80.
- [18] Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, Adler A, Prieto-Merino D, Ebrahim S. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2014;12:51.
- [19] Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
- [20] Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007;29(2):253-60.
- [21] Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007;120(8):706-12.
- [22] McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:132-43.
- [23] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dose statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
- [24] Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, Leveille SG, Davis RB, Mittleman MA. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 2012;125:176-82.
- [25] Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ* 2014;349:g3743.
- [26] Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:373-418.
- [27] Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;27(375):735-42.
- [28] Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014;348:g3244.
- [29] Kelley BJ, Glasser S. Cognitive effects of statin medications. *CNS Drugs* 2014;28:411-9.
- [30] Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013;88(11):1213-21.
- [31] Richardson K, Shoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688-97.
- [32] Trompet S, Van Vliet P, de Craen AJM, Jolles J, Buckley BM, Murphy MB, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010;257:85-90.
- [33] Power MC, Weuve J, Sharrett AR, Blacker D, Gottesman RF. Statins, cognition, and dementia: systematic review and methodological commentary. *Nat Rev Neurol* 2015;11(4):220-9.
- [34] Lee DS, Markwardt S, Goeres L, Lee CG, Eckstrom E, Williams C, et al. Statins and physical activity in older men: the osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern Med* 2014;174:1263-70.
- [35] 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* 2012;172:1180-2.
- [36] Cox JH. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197.
- [37] Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffinhal T, Bégaud B, Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;26:11-46.
- [38] Chokshi NP, Messerli FH, Sutin D, Supariwala A, Shah NR. Appropriateness of statins in patients aged > 80 years and comparison to other age groups. *Am J Cardiol* 2012;110:1477-81.
- [39] Goldfine AB. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? *N Engl J Med* 2012;366:19.
- [40] Golomb BA. Implications of statin adverse effects in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:389-97.
- [41] Majeed A. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2014;27(348):g3491.
- [42] Stranberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014;312:1136-44.
- [43] Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Flairclough D, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;178(5):691-700 [Publié en ligne le 23 mars 2015].