



farmaka

formul  $R_x$  info

GENEESMIDDELENBRIEF

Bureau de dépôt Gand X  
P 408505  
Publié 4 fois par an  
[février, mai, septembre, novembre]

n°1

Statines pour tous,  
personnes âgées comprises ?**DANS CE FORMULR/INFO VOUS LIREZ  
POURQUOI :**

- les statines ont une place en prévention secondaire pour les personnes âgées de moins de 80 ans avec une bonne espérance de vie
- il n'est pas opportun de traiter par statine en prévention primaire des personnes pour lesquelles la qualité de vie prime sur l'espérance de vie, comme proposé dans la RBP belge

**INTRODUCTION**

Traiter un taux de cholestérol élevé en soi n'est actuellement plus acceptable. Considérer un risque cardiovasculaire global pour un individu précis, proposer ensuite une prise en charge individualisée pour réduire les facteurs de risque est l'attitude recommandée dans tous les guides de pratique à l'heure actuelle. Dans le cadre de la réduction de risque cardiovasculaire global, la réduction de la cholestérolémie peut constituer un des objectifs. Les mesures non médicamenteuses sont une première approche indispensable et à poursuivre quelles que soient les étapes ultérieures. Elles sont rappelées dans le Formulaire MRS.

Les statines ou inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase, sont un premier choix médicamenteux, d'autres médicaments (fibrates, ézétimibe) n'ayant plus que quelques indications spécifiques éventuellement. Ce FormulR/info vous livre une mise

à jour de nos connaissances concernant l'utilité des statines dans notre population cible : les personnes âgées. Les données de la littérature concernant les statines sont résumées dans ce FormulR/info.

Nous présentons d'abord les données de la littérature concernant la population adulte en général, puis l'état des lieux des données concernant les personnes âgées d'au moins 65 ans, en précisant les considérations propres aux personnes âgées de plus de 80 ans. Viennent ensuite un résumé des effets indésirables principaux, un rappel des principales interactions et des considérations pour la pratique pour notre population-cible.

**REMARQUES PRÉALABLES****Les niveaux de prévention**

Classiquement, les niveaux de prévention sont définis comme suit :

	Médecin : maladie absente	Médecin : maladie présente
<b>Patient maladie absente</b>	<b>Prévention primaire</b> action menée pour éviter ou supprimer la cause d'un problème de santé chez un individu ou dans une population avant son apparition (diminution de l'incidence)	<b>Prévention secondaire</b> action menée pour prévenir le développement d'un problème de santé à partir d'un stade précoce chez un individu ou dans une population, en améliorant son évolution (morbidité) et sa durée (mortalité) (= diminution de la prévalence)
<b>Patient Maladie présente</b>	<b>Prévention quaternaire</b> action menée pour identifier un patient ou une population à risque de surmédicalisation, le protéger d'interventions médicales invasives, et lui proposer des procédures scientifiquement et éthiquement acceptables	<b>Prévention tertiaire</b> action menée pour diminuer l'incidence et la prévalence des conséquences d'un problème de santé chronique chez un individu ou dans une population, en minimisant ses complications aiguës ou chroniques

La prévention quaternaire<sup>1</sup> correspond à la notion de surdiagnostic utilisée dans la littérature anglosaxonne, pour désigner les « faux-positifs ».

Ce terme de surdiagnostic est utilisé pour désigner de nouveaux diagnostics (le façonnage de maladie - en anglais: disease mongering) qui précèdent et accompagnent l'arrivée d'un nouveau traitement (médicament) ou les « faux positifs » parmi les résultats d'un test diagnostique<sup>2</sup>. La prévention quaternaire est particulièrement utile en dépistage. Par exemple, pratiquer en routine une mesure du PSA chez tous les hommes âgés de plus de 50 ans entraîne de très nombreux « faux-positifs » : absence de cancer, cancer à un stade débutant et qui ne sera jamais symptomatique, cancer qui ne sera pas létalement, avec, par contre, des in-

vestigations et des traitements inutiles et altérant la qualité de vie.

Dans ce FormuLR/info, le lecteur trouvera les éléments d'une prévention quaternaire possible pour certains patients en ne leur prescrivant pas de statine.

En prévention cardiovasculaire, une autre classification est généralement utilisée : la prévention d'un AVC chez un patient ayant fait un AIT ou la prévention d'une récurrence d'infarctus du myocarde est considérée comme une prévention cardiovasculaire « secondaire ». Nous adopterons cette classification habituellement utilisée, dans ce FormuLR/info comme dans le Formulaire MRS parce qu'elle est régulièrement utilisée dans les études et leurs méta-analyses (tout en ne respectant généralement pas correctement la sé-

paration entre primaire et secondaire. Il serait cependant plus approprié d'utiliser le risque cardiovasculaire global initial des sujets inclus pour juger de l'efficacité d'un traitement.

### Intensité d'un traitement par statine

Le guide de pratique étatsunien récemment publié<sup>3</sup> attribue une intensité forte, modérée ou faible des différentes statines selon leur impact sur le LDL-cholestérol dans les différentes RCTs prises en considération :

Cette classification repose uniquement sur l'hypothèse LDL-cholestérol (*voir: « En pratique, point 2. Viser un LDL-cible et intensifier le traitement ? »*).

**Tableau** : intensité des traitements par statine

Intensité forte	Intensité modérée	Intensité faible
Une dose quotidienne diminue le LDL-c d'approximativement $\geq 50\%$	Une dose quotidienne diminue le LDL-c d'approximativement $30\%$ à $< 50\%$	Une dose quotidienne diminue le LDL-c en moyenne de $< 30\%$
atorvastatine 80 mg (40 mg dans 1 RCT) rosuvastatine 20 mg	atorvastatine 10 mg rosuvastatine 10 mg simvastatine 20 – 40 mg pravastatine 40 mg lovastatine 40 mg fluvastatine 40 mg x 2	pravastatine 10-20 mg lovastatine 20 mg

## 1 EFFICACITÉ DES STATINES : POPULATION ADULTE EN GÉNÉRAL

### 1.1. En prévention secondaire (post accident cardiovasculaire)

#### 1.1.1. Post infarctus du myocarde<sup>4</sup>

Pour le critère de **mortalité**, versus contrôle (placebo ou traitement habituel), les statines se montrent plus efficaces post événement cardiaque ischémique (preuves de qualité modérée) : par exemple la méta-analyse de Ward et coll. en 2007 incluant 28 RCTs sur un suivi de 0,3 à 6,1 an(s)<sup>5</sup>, montre:

- une réduction de la mortalité toutes causes confondues (11 RCTs, 22.686 sujets) : RR de 0,80 avec IC à 95% de 0,71 à 0,89

- une réduction de la mortalité cardiaque (12 RCTs, 23.420 sujets) : RR de 0,72 avec IC à 95% de 0,64 à 0,80
- une réduction de la mortalité cardiovasculaire (6 RCTs, 18.819 sujets) : RR de 0,75 avec IC à 95% de 0,68 à 0,83.

Une méta-analyse faisant une distinction selon le sexe<sup>6</sup> montre une absence de preuve de réduction de la mortalité chez les femmes sous statine en prévention secondaire (par manque de puissance ?) : RR de 0,92 (IC à 95% de 0,76 à 1,13).

En ce qui concerne les **événements cardiovasculaires**, les statines peuvent être plus efficaces qu'un placebo pour réduire l'infarctus du myocarde non fatal, l'AVC non fatal et les procédures de revascularisation chez les personnes atteintes ou à

risque de pathologie cardiaque ischémique (preuves de faible qualité). Par exemple, la méta-analyse de Ward et coll. en 2007<sup>5</sup> montre :

- une réduction de l'infarctus du myocarde (IM) fatal (10 RCTs, 21.350 sujets) : RR de 0,57 avec IC à 95% de 0,45 à 0,72)
- une réduction de l'IM non-fatal (10 RCTs, 14.180 sujets) : RR de 0,69 avec IC à 95% de 0,59 à 0,79.
- une réduction de l'AVC non fatal (3 RCTs, 13.581 sujets) : RR de 0,72 avec IC à 95% de 0,53 à 0,90).

Une méta-analyse faisant une distinction selon le sexe<sup>6</sup> montre une absence de preuve de réduction des AVC chez les femmes sous statine en prévention secondaire (par manque de puissance ?) : RR de 0,92 (IC à 95% de 0,76 à 1,10). Pour l'ensemble des événements cardiovasculaires, ce trai-

tement se montre par contre efficace également chez les femmes : RR de 0,81 avec IC à 95% de 0,74 à 0,89.

*En fonction de la statine et de sa dose*

Pour le critère de **mortalité**, par rapport à un traitement par statine à faible intensité, un traitement par statine à forte intensité peut être plus efficace en termes de réduction de la mortalité cardiaque chez les personnes post syndrome coronarien aigu ou avec une pathologie coronarienne chronique, sans preuve concernant la mortalité toutes causes confondues (sauf pour une analyse du sous-groupe post syndrome coronarien aigu). Le traitement plus intensif réduit le critère composite d'infarctus du myocarde non fatal ou de décès d'origine coronaire chez les personnes présentant un syndrome coronarien aigu ou une ischémie coronarienne chronique et réduit le critère composite d'évènements vasculaires majeurs (infarctus du myocarde, décès d'origine coronarienne ou accident vasculaire cérébral) chez les personnes avec maladie coronarienne chronique (preuve de faible qualité).

Pour le critère des **évènements cardiovasculaires**, versus un traitement par statine à faible intensité, un traitement par statine à plus haute intensité peut être plus efficace dans la réduction des infarctus du myocarde non fatals chez les personnes post syndrome coronarien aigu ou avec une pathologie coronaire chronique. Un traitement par statine à plus haute intensité peut être plus efficace pour réduire les AVC chez les personnes présentant une pathologie coronaire chronique, mais pas chez les personnes post syndrome coronarien aigu (preuve de mauvaise qualité).

### 1.1.2. Post AVC/AIT

Sur base d'une synthèse rigoureuse de la littérature et des avis exprimés par les experts, le jury recommande d'administrer une statine après un AVC ischémique. Les statines réduisent le risque de récurrence d'un AVC, d'un AIT ou d'un infarctus du myocarde (GRADE A, Recommandation forte). Les guides de pratique reconnaissent qu'une statine est indiquée chez les

patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. En revanche, nous ne savons pas avec certitude quelle statine doit être préférée, ni à quelle dose. L'atorvastatine à raison de 10 mg/jour, 20 mg/jour, 80 mg/jour, la pravastatine à raison de 40 mg/jour et la simvastatine à raison de 40 mg/jour sont mentionnées spécifiquement dans les guides de pratique.

L'atorvastatine à une dose de 80 mg/jour est la seule statine ayant été étudiée de manière spécifique chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. Elle réduit les AVC ischémiques, les AIT et les infarctus du myocarde, mais elle s'accompagne d'un risque significativement accru d'AVC hémorragique dans cette population de patients.

## 1.2. En prévention primaire (absence d'accident cardiovasculaire)

L'utilité des statines en prévention primaire fait toujours l'objet de débats, principalement quant à l'ampleur de l'efficacité potentielle et au rapport bénéfiques/risques/coûts des statines dans cette situation.

Il n'est pas possible de reprendre dans ce FormulR/info un résumé de chacune des publications dans ce domaine. Nous reprendrons donc les résultats essentiels des principales méta-analyses de bonne qualité réalisées ces dernières années, puis nous les commenterons.

**Tableau** : Méta-analyses (voir p.4)

### Commentaires

La seule méta-analyse ayant strictement exclu les patients sans antécédent cardiovasculaire<sup>10</sup> ne montre pas de réduction statistiquement significative de la mortalité globale en prévention primaire pour les statines.

L'âge moyen des patients inclus dans les études est inférieur à 60 ans.

La méta-analyse sur données individuelles du CTT<sup>12</sup> est entièrement basée sur l'hypothèse LDL-c unique (voir: « En pratique, point 2. Viser un LDL-c cible et intensifier le traitement ? »). Soulignons que dans la méta-analyse de Taylor<sup>13</sup>, des études incluant jusqu'à

10% de patients avec antécédent cardiovasculaire sont reprises dans les calculs. En 2011, Taylor et coll. terminaient leur conclusion par : « la prudence est de mise pour la prescription de statines en prévention primaire chez les sujets à bas risque cardiovasculaire ». En 2013, ils concluent : « Des réductions de la mortalité de toute cause, des évènements vasculaires majeurs et des revascularisations sont observées sans excès d'effets indésirables chez les sujets sans pathologie cardiovasculaire documentée quand ils sont traités par statine ».

Elley<sup>14</sup> dans son commentaire sur la méta-analyse de Taylor<sup>13</sup> souligne la différence de NST sur 5 ans entre la prévention primaire (138 dans cette méta-analyse de Taylor) et la prévention secondaire (30 dans l'analyse en HTA de Ward<sup>5</sup>). Cet auteur souligne un coût par QALY pouvant être presque 3 fois plus élevé en prévention primaire et la nécessité d'autres études, notamment avec des comparaisons avec les interventions sur l'hygiène de vie.

## 2 EFFICACITÉ DES STATINES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES (≥ 65 ANS MAIS < 80 ANS)

### 2.1. En prévention secondaire

L'emploi de statines en prévention secondaire chez des personnes ≥ 65 ans est recommandé sur base de l'étude PROSPER et d'une méta-analyse bayésienne.

La RCT PROSPER<sup>15</sup> a évalué l'efficacité de 40 mg/j de pravastatine dans une population de 2804 hommes et 3000 femmes âgés de 70 à 82 ans, ayant ou non présenté un incident cardiovasculaire. En prévention secondaire, dans cette étude, la pravastatine diminue significativement le risque pour le critère primaire composite (décès cardiaque, infarctus myocardique non fatal, AVC fatal ou non).

La méta-analyse bayésienne d'Afilalo et coll.<sup>16</sup> a inclus 9 RCTs (avec un total de 19.569 sujets âgés de 65 à 82 ans) présentant une pathologie coronarienne. Ces auteurs observent une réduction de la mortalité de 22% sur

Tableau : Méta-analyses

Méta-analyse	Nombre de RCTS	Nombre de patients et risque CV	Caractéristiques des sujets	Décès CV (IC à 95%)	Mortalité globale (IC à 95%)	Événement cardiovasculaire fatal ou non (IC à 95%)
THAVENDIRA-NATHAM <sup>9</sup>	7	42.848	Prévention primaire 10% avec antécédent CV	NS	NS	RR 0,86 (0,75 à 0,97)
BRUGTS <sup>9</sup>	10	70.388	Présence de facteurs de risque CV (23% diabète)	NS OR 0,88 (0,73 à 1,05)	OR 0,88 (0,81 à 0,96)	0,81 (0,71 à 0,93)
RAY <sup>10</sup>	11	65.229	Exclusion des patients avec antécédents cardiovasculaire		NS RR 0,91 (0,83 à 1,01)	
TONELLI <sup>11</sup>	29	80.711	risque moyen de décès CV ou d'infarctus du myocarde non fatal de 6% (0%-18%) sur 10 ans	par infarctus : RR 0,96 (0,50 à 1,85)	RR 0,90 (0,84-0,97) RAR 0,42 (0,13-0,67) NST 239 (149-796) sur 2 ans	
CTT <sup>12</sup> données individuelles	22 vs contrôle + 5 faible/forte dose	134.537 39.612  Population avec risque <5% : 24.790 EVM/an dans groupe contrôle 0,6% ECM/an dans groupe contrôle 0,2%  Population avec risque ≥5%-<10% : 28.362 EVM/an dans groupe contrôle 1,6% ECM/an dans groupe contrôle 0,8%	risque événement vasculaire majeur EVM (événement coronarien majeur ECM (= infarctus myocarde fatal ou décès coronarien), AVC ou revascularisation coronaire) : 5 catégories (de <5% à ≥30%)  Résultats pour groupe sans patho vasculaire : -avec risque <5% -et 5-10%	- NS - NS	RR par 1,0mmol/L de réduction du LDLc  0,94 (0,71-1,26)* 0,83 (0,69-0,99)*	RR par 1,0mmol/L de réduction du LDLc  0,62 (0,47-0,81)* 0,69 (0,60-0,79)*
TAYLOR <sup>13</sup> (+ comment on by Elley <sup>14</sup> )	18	56.934 âge moyen de 57 ans (écarts de 28 à 97) 60% d'hommes	Seulement études avec moins de 10% des patients avec antécédent cardiovasculaire		OR 0,86 (0,79 à 0,94)  NST à 5 ans 138 (92 à 321)	0,75 (0,70 à 0,81)  NST à 5 ans 49 (40 à 66)

\* par réduction de 1,0 mmol/L de LDL-c

EVM = événement vasculaire majeur

ECM = événement coronarien majeur

5 ans sous statine : RR de 0,78 avec IC à 95% de 0,65 à 0,89 avec un NST médian de 28 [IC à 95% de 15 à 56].

Un document de synthèse récent de l'American Heart Association<sup>17</sup> conclut que la prévention secondaire la plus importante chez les personnes âgées de > 75 ans est ... la prévention primaire : style de vie, soins médicaux visant une diminution des risques cardiovasculaires, une promotion du bien-être physique, mental, émotionnel.

**En prévention cardiovasculaire secondaire, les statines se montrent efficaces chez les sujets âgés de 65 à 80 ans.**

## 2.2. En prévention primaire

La RCT PROSPER<sup>15</sup> décrite ci-dessus ne montrait, en prévention primaire chez des sujets âgés de 70 à 82 ans, pas de réduction significative par la pravastatine du risque pour le critère primaire composite (décès cardiaque,

infarctus myocardique non fatal, AVC fatal ou non).

La méta-analyse de Brugts et coll. de 2009<sup>9</sup> montre une analyse en sous-groupes selon l'âge (moins et au moins 65 ans). S'il n'y a pas d'hétérogénéité pour les résultats entre ces 2 sous-groupes pour 4 critères évalués (décès de toute cause, événement coronarien majeur, événement cérébrovasculaire majeur, cancer), dans le sous-groupe ≥ 65 ans aucun résultat n'est statisti-

quement significatif versus comparateur pour ces quatre critères.

Une analyse pour le sous-groupe des personnes âgées d'au moins 70 ans incluses dans l'étude JUPITER<sup>18</sup> ne montrait également pas de bénéfice de la rosuvastatine en termes de mortalité. La plus récente méta-analyse de Savarese et coll.<sup>19</sup> nous permet de faire le point dans ce domaine. Ces auteurs ont rassemblé les résultats de 8 RCTs avec un total de 24.674 patients âgés d'au moins 65 (âge moyen de 73 (ET 2,9) ans) avec un suivi de 3,5 (ET 1,5) ans et traités par statine ou placebo. Le risque d'infarctus du myocarde est diminué sous statine (RR de 0,606 avec IC à 95% de 0,434 à 0,847). Le risque d'AVC est également diminué : RR de 0,762 avec IC à 95% de 0,626 à 0,926. Par contre, le risque de décès de toute cause ou de décès cardiovasculaire n'est pas statistiquement significativement diminué. Il n'y a pas de différence observée pour l'incidence de cancers. Une analyse en méta-régression ne montre pas d'influence du sexe, d'un diabète ou d'une hypertension.

En prévention primaire, chez les personnes âgées d'au moins 65 ans, une statine peut contribuer à diminuer la morbidité cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC), mais sans preuve d'une diminution de la mortalité de toute cause.

Dans le récent guide pratique de l'American College of Cardiology/American Heart Association<sup>3</sup> pour les personnes âgées > 75 ans, les considérations suivantes sont mentionnées :

- des preuves issues de RCTs montrent l'intérêt de poursuivre un traitement par statine bien toléré
- de nombreuses données montrent l'intérêt d'un traitement d'intensité modérée en prévention secondaire
- les preuves sont insuffisantes concernant l'intérêt d'un traitement d'intensité forte en prévention secondaire (données rares).

A noter qu'il existe peu de données en prévention primaire, l'initiation d'un traitement par statines devra prendre d'autres facteurs (que la cholestérolé-

mie) en considération dont les comorbidités accrues, la sécurité des médicaments, les priorités de soins.

### 3 POUR LES PERSONNES ÂGÉES DE PLUS DE 80 ANS

#### 3.1 Cholestérolémie et risque cardiovasculaire

Une étude d'observation prospective sur 3 ans en moyenne<sup>20</sup> concernant une population étatsunienne âgée de 65 à 98 ans montre, après ajustement pour l'IMC, les comorbidités, les variables démographiques et le génotype lipidique (apolipoprotéine E), qu'un taux faible de cholestérol est un facteur prédictif robuste de mortalité chez des personnes âgées non démentes. L'étude effectuée auprès de personnes âgées de la ville de Leiden<sup>21</sup> avait montré ce même paradoxe chez des personnes âgées de 85 ans et plus. Versus tertile à cholestérol bas (200 mg/dl), les tertiles à cholestérol moyen (200-260) et élevé (260 mg/dl) ont montré un risque relatif de mortalité abaissé respectivement à 81% et à 64%.

#### 3.2 Preuves d'un intérêt pour les statines ?

Nous avons précisé au précédent paragraphe les limites des données disponibles pour l'intérêt des statines chez les personnes âgées d'au moins 65 ans. Les données sont encore beaucoup plus rares pour les personnes âgées d'au moins 80 ans.

Une méta-analyse<sup>16</sup> a confirmé l'intérêt d'un traitement par statine en prévention secondaire chez des personnes âgées de 65 à 82 ans en termes de réduction de la mortalité de toute cause (RRR 22% à 5 ans), mais la seule étude incluant des sujets de plus de 80 ans était l'étude PROSPER... qui ne montrait pas de bénéfice pour la (prava)statine.

L'étude d'observation de Foody et coll.<sup>22</sup> montrait, chez des personnes âgées ayant été hospitalisées pour infarctus du myocarde, une diminution de la mortalité dans les 3 années

suivantes lors de la prise d'une statine chez les sujets âgés de moins de 80 ans mais non chez ceux âgés d'au moins 80 ans (40% des participants).

Nous ne disposons pas de preuve de l'intérêt de faire diminuer une cholestérolémie après l'âge de 80 ans ni de l'intérêt des statines à cet âge.

### 4 EFFETS INDÉSIRABLES DES STATINES, PARTICULIÈREMENT CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Dans les RCTs et leurs méta-analyses concernant les statines, les effets indésirables de ces médicaments apparaissent peu fréquents (voir: « entre autres les méta-analyses CTT<sup>23</sup> et de Taylor et coll. »<sup>13</sup>).

Une méta-analyse en réseau a plus récemment évalué la tolérance et les effets indésirables rapportés dans les RCTs concernant les statines<sup>24</sup>. Cette recherche de bonne méthodologie reprend les résultats de 135 RCTs (246.955 patients).

Elle ne montre pas de différences entre les statines, pour les comparaisons directes, en termes de survenue de myalgie, élévation de la créatine kinase, cancer, arrêt de traitement. Versus contrôle, le risque de diabète est cependant augmenté (OR de 1,09 avec IC à 95% de 1,02 à 1,16) ; un risque d'augmentation des transaminases est également constaté (OR de 1,51 avec IC à 95% de 1,24 à 1,84).

En comparaison en réseau, la simvastatine et la pravastatine se montrent cependant moins à risque quand les différents inconvénients sont sommés (arrêts de traitement, myalgie, élévation des transaminases ou de la créatine kinase).

D'autres publications plus « performantes » pour le signalement et la collecte des effets indésirables que les RCTs nous rappellent cependant d'être vigilants, particulièrement chez les personnes âgées, également avec les statines.

#### 4.1. Diabète

La RCT PROSPER précitée, publiée en 2002<sup>15</sup> effectuée chez des sujets âgés de 70 à 82 ans, a été la première RCT à montrer un risque significativement accru de survenue d'un diabète sous pravastatine (OR de 1,32 avec IC à 95% de 1,03 à 1,69). L'étude JUPITER publiée en 2010 qui incluait aussi un sous-groupe de personnes âgées d'au moins 70 ans<sup>18</sup> montrait également un risque significativement accru de survenue de diabète sous rosuvastatine (OR de 1,26 avec IC à 95% de 1,04 à 1,51).

La méta-analyse de 13 RCTs (91.140 patients) parues jusqu'en 2009<sup>25</sup> montrait un OR d'incidence de diabète de 1,09 avec IC à 95% de 1,02 à 1,17. Le risque est plus élevé dans les études avec des patients plus âgés : OR de 0,79 dans l'étude WOSCOPS à 1,32 dans l'étude PROSPER. Les auteurs calculent un NNN moyen de 255 patients (IC à 95% de 150 à 852) à traiter par statine durant 4 ans pour observer un cas supplémentaire de survenue d'un diabète, ce NNN devrait être plus petit encore chez les personnes âgées (analyse en méta-régression montrant un risque accru dans les études avec des personnes plus âgées).

Dans leur méta-analyse concernant l'incidence de diabète sous traitement par statine « intensif », Preiss et coll.<sup>26</sup> reprennent les résultats de 5 RCTs (32.752 patients) et montrent un OR de survenue d'un diabète de 1,12 (IC à 95% de 1,04 à 1,22, soit 2 cas de diabète pour 1.000 années-patients. Ce chiffre est à mettre en balance avec les 6,5 cas d'évènements cardiovasculaires en moins pour 1.000 années-patients dans les mêmes études.

La méta-analyse en réseau de Naci et coll.<sup>24</sup> qui inclut 135 RCTs (246.955 patients) montre un OR de survenue d'un diabète de 1,09 (IC à 95% de 1,02 à 1,16). La méta-analyse de Taylor<sup>13</sup> qui ne concerne que la prévention « primaire » montre un NNN de 198 (IC à 95% de 105 à 889) sur 5 ans pour la survenue d'un diabète.

Dans la méta-analyse du CTT<sup>12</sup>, le risque de survenue d'un diabète sous statine est 50 fois moins grand que le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur chez ces sujets

à bas risque cardiovasculaire initial.

L'étude d'observation de Carter et coll.<sup>27</sup> confirme un risque accru de survenue de diabète sous statine, le risque semblant plus important sous atorvastatine, rosuvastatine et (haute dose de) simvastatine, moindre sous pravastatine.

Les statines augmentent le risque de survenue d'un diabète ; le risque semble différent selon la puissance de la statine.

#### 4.2. Cancer

La méta-analyse de Taylor et coll.<sup>13</sup>, comme celle du CTT<sup>23</sup>, conclut à l'absence de modification du risque de cancer ou de décès par cancer sous statine.

Une méta-analyse ciblant spécifiquement l'influence des médicaments diminuant le LDL cholestérol sur le cancer<sup>28</sup> somme les résultats de 27 RCTs (174.149 patients) sur une durée médiane de 5,1 ans. Elle ne montre pas d'effet significatif d'un traitement par statine sur la survenue d'un cancer ni sur les décès liés à un cancer.

Une étude d'observation danoise<sup>29</sup> analyse l'influence des statines chez 295.925 sujets recevant un diagnostic de cancer. Parmi ces sujets, ceux qui avaient reçu une statine au moment de leur diagnostic, ont présenté un HR statistiquement moindre de décès de toute cause et de décès par cancer.

Dans les synthèses de la littérature, les statines ne semblent pas modifier le risque de survenue d'un cancer ni les décès liés à un cancer.

#### 4.3. Troubles musculo-squelettiques

Dans les RCTs et leurs méta-analyses concernant les statines, les effets indésirables de ces médicaments paraissent peu fréquents, particulièrement les problèmes musculaires. Par contre, les études d'observation (plus performantes pour identifier les effets indésirables) montrent la survenue d'effets indésirables musculaires de différents types (y compris myosite) mais aussi tendineux, voire « articulaires ».

Une étude d'observation effectuée en médecine générale en France et publiée en 2006<sup>30</sup> a inclus 7 924 patients hyperlipémiques traités par hautes doses de statines depuis au moins 3 mois (fluvastatine 80 mg, atorvastatine 40 ou 80 mg, pravastatine 40 mg, simvastatine 40 ou 80 mg). Les participants sont âgés de 18 à 75 ans, dont 30,2% de sujets > 65 ans. Le pourcentage d'hommes est un peu plus élevé (64,9%) que celui de femmes. Cette enquête montre une incidence de 10,5% de symptômes musculaires dans cette population mais de 31,6% dans le groupe > 65 ans. Ces symptômes musculaires peuvent être fort gênants : pour 38% des personnes en présentant, ils empêchent de faire des exercices modérés de la vie quotidienne. Dans 4% des cas, ils imposent de rester au lit ou empêchent d'aller travailler. Versus pravastatine, le risque est plus élevé avec la simvastatine et l'atorvastatine, moins élevé avec la fluvastatine à libération prolongée.

Une deuxième étude d'observation prospective<sup>31</sup> a récolté en Angleterre et au Pays de Galle des données d'un peu plus de 2 millions de patients inclus dans une base de données de médecine générale. Environ 226 000 personnes (âge moyen de 57 (ET 11,7) ans) ont débuté un traitement par statines entre 2002 et 2008, surtout par la simvastatine (71%). Le NNN sur 5 ans pour la survenue d'une myopathie modérée ou sévère a été de 259 (IC à 95% de 186 à 375) pour les femmes et de 91 (IC à 95% de 74 à 112) pour les hommes. Aucune différence n'est observée entre les statines (22,3% de consommateurs d'atorvastatine, 1,9% de rosuvastatine). Comme pour les autres effets indésirables (troubles hépatiques, insuffisance rénale aiguë, cataracte) observés dans cette population, le risque de troubles musculaire persiste durant le traitement mais il est plus élevé durant la première année.

Une étude transversale<sup>32</sup> d'un échantillon représentatif de la population étatsunienne (dans la National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES), a examiné les dossiers de 8 228 adultes âgés d'au moins 40

ans, ne souffrant pas d'arthrose (5 170 personnes) ou bien s'en plaignant (3.058 personnes). L'âge moyen des patients varie de 52,9 à 65,2 ans selon les groupes. Chez les personnes sans arthrose, les douleurs (toute localisation) sont plus fréquentes sous statines (23% avec IC à 95% de 17 à 19) que sans statine (18% avec IC à 95% de 17 à 20),  $p = 0,02$  pour la différence. Il en va de même pour les douleurs au niveau des membres inférieurs. Pour les patients se plaignant d'arthrose, aucune différence significative n'est observée, même après ajustement des données pour des facteurs confondants identifiés.

Toutes les notifications faites auprès de la FDA entre 2005 et 2011<sup>33</sup> d'effets indésirables musculo-tendineux (myalgies, myopathies, myosite, rhabdomyolyse, problème tendineux/articulaire, atrophie/lésion musculaire, problème de coordination ou faiblesse musculaire) avec les statines ont été rassemblées (147.789 signalements) et rapportées au nombre de prescriptions. Cette analyse montre que le risque est proportionnel à l'efficacité de la statine particulièrement sur le LDL-cholestérol. La fréquence de ces problèmes est donc, en ordre décroissant, plus importante pour la rosuvastatine, l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine et la lovastatine. La fluvastatine fait exception avec un risque plus important (semblable à celui de la rosuvastatine).

Une étude rétrospective<sup>34</sup> de 35 903 adultes sains prenant une statine (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) a évalué tous les cas de diagnostic de trouble musculaire (myopathie ou rhabdomyolyse) et/ou élévation de la créatine (phospho)kinase au Japon (2004 à 2010). Les participants sont âgés en moyenne de 66 (ET 12) ans avec des proportions d'hommes variant de 38 à 52%. Les élévations de la CK liées à d'autres causes ont été éliminées. Un total de 43 événements ont été signalés sur 4 213 patients-années de statine. L'incidence de toxicité musculaire est de 1,02 (IC à 95% de 0,76 à 1,37) par 1 000 patients-années. Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les statines (avec un

nombre total de cas faible).

Une étude de cohorte (de militaires étatsuniens) rétrospective (années 2003 à 2010)<sup>35</sup> a montré, après appariement selon un score de propension (probabilité de recevoir un traitement selon les caractéristiques suivantes : âge, sexe, comorbidités, arthrose, tabagisme, médicaments reçus, pathologies musculaires), entre utilisateurs (6 967) et non utilisateurs (6 967) de statines, pour l'ensemble de ces dyades, un risque de problèmes musculo-squelettiques accru sous statines (OR de 1,19 avec IC à 95% de 1,08 à 1,30, correspondant à un NNN de 47 (IC à 95% de 32 à 103)) et un risque de douleur musculo-squelettique associée au médicament également plus important sous statines (OR de 1,09 avec IC à 95% de 1,02 à 1,18, correspondant à un NNN de 58 (IC à 95% de 31 à 249)) dans cette population d'étude d'âge moyen de 56,5 (ET 12,4) ans, 53% d'hommes.

La littérature récente montre une survenue de troubles musculo-squelettiques fréquente sous statines, plus importante chez les personnes de plus de 65 ans et, dans certaines études, proportionnelle à la puissance de la statine.

#### 4.4. Cataracte

En 2012, une étude rétrospective étatsunienne<sup>36</sup> a montré un lien entre cataracte et utilisation d'une statine. En corrigeant les données pour l'âge, le sexe, le tabagisme, une pression artérielle élevée et un diabète de type 2 (7% des patients), le risque de cataracte (« toute opacité du cristallin ») sous statine est de 1,57 (IC à 95% de 1,15 à 2,13) versus non utilisateurs.

Une autre analyse rétrospective étatsunienne<sup>37</sup> incluant des patients âgés de 30 à 85 ans (âge moyen de 57 ans) montre dans cette cohorte avec appariement par score de propension (6.972 dyades) un risque plus élevé de survenue de cataracte sous statine : versus non utilisation: OR de 1,09 (IC à 95% de 1,02 à 1,17). La différence reste significative après ajustement pour les facteurs confondants identifiés : OR de 1,27 avec IC à 95% de 1,15 à 1,40.

Les statines semblent augmenter le risque de survenue d'une cataracte.

#### 4.5. Troubles cognitifs

Une synthèse de la littérature<sup>38</sup> montre que les résultats des études d'observation évaluant les effets des statines sur la fonction cognitive sont hétérogènes et ne permettent pas de tirer de conclusions.

Une étude d'observation longitudinale plus récente<sup>39</sup> chez des volontaires sans trouble cognitif initial montre une moindre progression des troubles cognitifs sous statine. En cas de présence initiale de troubles cognitifs légers, aucun bénéfice n'est montré.

La synthèse de la littérature précitée<sup>38</sup> rappelle que dans la RCT PROSPER<sup>15</sup> le déclin de la fonction cognitive n'a pas été différent sous pravastatine et placebo. L'étude HPS<sup>40</sup> ne montre également pas de différence dans les modifications de la fonction cognitive entre sujets traités par simvastatine et patients traités par placebo, tout comme dans l'étude JUPITER avec la rosuvastatine<sup>41</sup>. Cette synthèse mentionne 12 autres petites RCTs : 9 ne montrent pas de différence pour la fonction cognitive entre statine et placebo, 1 montre un effet délétère et 2 montrent un bénéfice en faveur d'une statine. Les auteurs concluent à une absence de preuve d'un effet délétère ou bénéfique.

Deux autres RCTs multicentriques n'ont pas montré d'intérêt pour l'administration d'une statine chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer<sup>42,43</sup>.

Une récente synthèse méthodique<sup>44</sup> de RCTs, d'études de cohorte, cas-contrôles ou transversales, a évalué les capacités cognitives des sujets recevant des statines. Les auteurs concluent que des études de plus grande ampleur et adéquates restent nécessaires pour pouvoir tirer des conclusions univoques concernant l'effet des statines sur les capacités cognitives, les études actuellement publiées ne suggérant pas d'effet délétère, mais le degré de preuve étant limité, particulièrement pour les hautes doses.

Nous ne disposons pas de preuve de l'intérêt ou de la nuisance des statines sur les troubles cognitifs.

## 5 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES<sup>45</sup>

Des interactions médicamenteuses avec les statines augmentent le risque d'atteintes musculaires.

L'association d'une statine avec un antagoniste de la vitamine K augmente l'INR avec risque hémorragique accru. Le jus de pamplemousse majore aussi le risque de rhabdomyolyse en association avec la simvastatine.

L'association d'une statine avec la ciclosporine est délicate.

Le ticagrélol (Brilique®) expose à des interactions avec les statines métabolisées par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 (simvastatine, atorvastatine) ou avec des substrats de la glycoprotéine P (atorvastatine). Par cette dernière voie, l'atorvastatine augmente aussi les effets de la digoxine, du dabigatran, du rivaroxaban, de l'apixaban entre autres.

## EN PRATIQUE

### Statines : un âge limite pour en prendre ?

L'âge est un facteur de risque de pathologie cardiovasculaire, probablement le plus important. L'âge ne peut cependant pas être considéré en soi comme un critère pour commencer ou contre-

indiquer un traitement par statine.

Un guide de pratique australien<sup>46</sup> recommande pour l'évaluation et la prise en charge du risque cardiovasculaire chez les personnes âgées de plus de 74 ans d'initier un traitement par statine au terme d'un jugement clinique tenant compte:

- des bénéfices et risques probables du traitement
- de l'espérance de vie
- des comorbidités et de la qualité de vie
- des valeurs personnelles du patient.

### Viser un LDL-c cible et intensifier le traitement ?

Les études cliniques principales n'apportent pas de preuves directes de l'intérêt de viser des valeurs-cibles (de plus en) plus strictes de LDL-c comme le proposent les récents guides de pratique<sup>47</sup>.

Certains experts<sup>48</sup> plaident pour l'abandon de cibles de LDL-c en prenant comme arguments l'absence de cibles de LDL-c dans les RCTs principales, le fait qu'un médicament améliorant le profil lipidique ne réduit pas nécessairement le risque cardiovasculaire (clofibrate, torcetrapib), la probabilité de l'importance d'autres facteurs lipidiques (taille des particules, rapport cholestérol total/HDL-cholestérol, ensemble du non-HDL-c), l'absence d'évaluation de la sécurité d'une stratégie basée sur un LDL cible.

Dans le récent guide pratique de l'American College of Cardiology/American

Heart Association<sup>3</sup> le panel d'expert reconnaît l'absence de preuve issue de RCTs pour soutenir une titration d'un traitement hypolipémiant en fonction de valeurs de LDLc ou non-HDLc cibles. En conséquence aucune recommandation n'est faite pour ou contre des cibles spécifiques de LDLc ou de non-HDLc en prévention primaire ou secondaire de pathologie cardiovasculaire athérosclérotique.

Le bénéfice d'intensifier un traitement par statine semble (très) limité.

Sur la base de la méta-analyse du CTT<sup>23</sup>, Laufs et coll.<sup>49</sup> montrent que le passage à un traitement par statine plus intensif n'apporte qu'un bénéfice supplémentaire en chiffre absolu de réduction d'incidence d'infarctus sur 10 ans de 0,5%.

Nous avons vu par contre que certains effets indésirables des statines étaient plus fréquents avec un traitement plus intensif d'une part, et chez les personnes plus âgées d'autre part.

Au vu de l'ensemble de ces données, nous estimons :

- que les statines ont une place en prévention secondaire pour les personnes âgées de moins de 80 ans avec une bonne espérance de vie
- qu'il n'est pas opportun de traiter par statine en prévention primaire des personnes pour lesquelles la qualité de vie prime sur l'espérance de vie, comme proposé dans la RBP belge<sup>50</sup>.

La liste de références peut être consultée sur le site web : [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

**Rédacteur en chef :** J.P. Sturtewagen

**Responsable d'édition :** R. Mersch

**Rédacteur en chef adjoint :** P. Chevalier

**Rédaction :** T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, G. Vandermeiren, J. Van Elsen, C. Veys

**Collaborateurs :** C. De Monie, S. Vanderdonck

**Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info :** [redact@formularium.be](mailto:redact@formularium.be); fax 09 265 76 49

**Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses :** Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: [secret@formularium.be](mailto:secret@formularium.be)

**Editeur responsable :** K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

**Site web :** [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.





1. Jamouille M. La prévention quaternaire, une tâche explicite du médecin généraliste. *Revue Prescrire* 2012;31(345):552-4.
2. Michiels B. Surdiagnostic. *Minerva* 2013;12(8);92.
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, 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. *J Am Coll Cardiol* 2013 Nov 12; [e-pub ahead of print]. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?doi=10.1016/j.jacc.2013.11.002>.
4. Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. Search date May 2010 in *Clinical Evidence* BMJ group.
5. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-160.
6. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, et al. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events : a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-19.
7. Consensus de l'INAMI. Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins. 10 mai 2012.
8. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
9. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376.
10. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
11. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; for the Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E1189-202.
12. Cholesterol treatment Trialists'(CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trial. *Lancet* 2012;380:581-90.
13. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI:10.1002/14651858.CD004816.pub5.
14. Elley CR. Review : statins reduce mortality and major vascular events in patients with no history of CV disease. Comment on Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. DOI:10.1002/14651858.CD004816.pub5. ACP Journal Club 2013 ;159(2) JC2.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
16. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
17. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013 ;128 doi).
18. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. 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* 2010;152:488-96.
19. Savarese G, Gotto A, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* doi 2013.07.069.

20. Schupf N, Costa R, Luchsinger J, et al. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:219-26.
21. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-23.
22. Foody JM, Rathore SS, Galusha D, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction : evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:421-30.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
24. 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* 2013;6:390-9.
25. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 ;375 :735-42.
26. Preiss D, Seshasai S, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA* 2011;305(24):2556-64.
27. Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610.
28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer : meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS one* 2012;7(1):e29849.
29. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792-802.
30. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-14.
31. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010 May 20;340:c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.
32. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, et al. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 2012;125(2):176-82.
33. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class. *PLoS one* 2012;7(8): e42866. doi:10.1371/journal.pone.0042866).
34. Chang CH, Kusama M, Ono S et al. Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan : a cohort study conducted using claims database and laboratory information. *BMJ Open* 2013;3:e002040. doi :10.1136/bmjopen-2012-00240.
35. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013 doi:10.1001/jamainternmed.2013.6184.
36. Machan CM, Hrynychak PK, Irving EL. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use. *Optom Vis Sci* 2012;89:1165-71.
37. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, et al. Association of statin use with cataracts. A propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol* 2013 doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4575.
38. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJM, et al. The controversies of statin therapy. Weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:875-81.
39. Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, et al. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013 doi : 10.1111/jgs.12414.
40. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.

41. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. for the JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
42. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease : LEADe. *Neurology* 2010;74:956-64.
43. Sano M, Bell KL, Galasko D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:556-63.
44. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function. *Ann Intern Med* 2013;159:688-97.
45. LRP. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Prescrire Le guide 2013. *Revue Prescrire* 2012;32(350suppl):1-560.
46. National vascular disease prevention alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. [http://strokefoundation.com.au/site/media/AbsoluteCVD\\_GL\\_webready.pdf](http://strokefoundation.com.au/site/media/AbsoluteCVD_GL_webready.pdf)
47. ESC (Europe) European Society of Cardiology + EAS (Europe) European Atherosclerosis Society. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011 - ESC (Europe) European Society of Cardiology. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012.
48. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets : an open letter to the adult treatment panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:2-5.
49. Laufs U, Weintraub W, Packard CJ. Beyond statins : what to expect from add-on lipid regulating therapy? *Eur Heart J* 2013 doi 10.1093/eurheartj/eh213.
50. Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69. [http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/h36\\_7\\_ab\\_cardio.pdf](http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/h36_7_ab_cardio.pdf).