



16 - 18 JUIN Bordeaux
2021 PARC
DES EXPOSITIONS



Statines en prévention primaire et personnes âgées

Jean-Philippe JOSEPH

17 juin 2021

Lien d'intérêt : DGOS pour l'étude SAGA



université
de BORDEAUX



Les statines chez la personne âgée : un sujet d'actualité ?

- Espérance de vie à 75 ans

(Source INSEE 29/03/2021):

- F : 14,68 ans
- H : 11,85 ans

- **ECV** représentent 1^{ère} cause de mortalité chez les plus de 75 ans

- **1/5 traité par statines** dont un tiers en prévention primaire

Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – Rapport 6

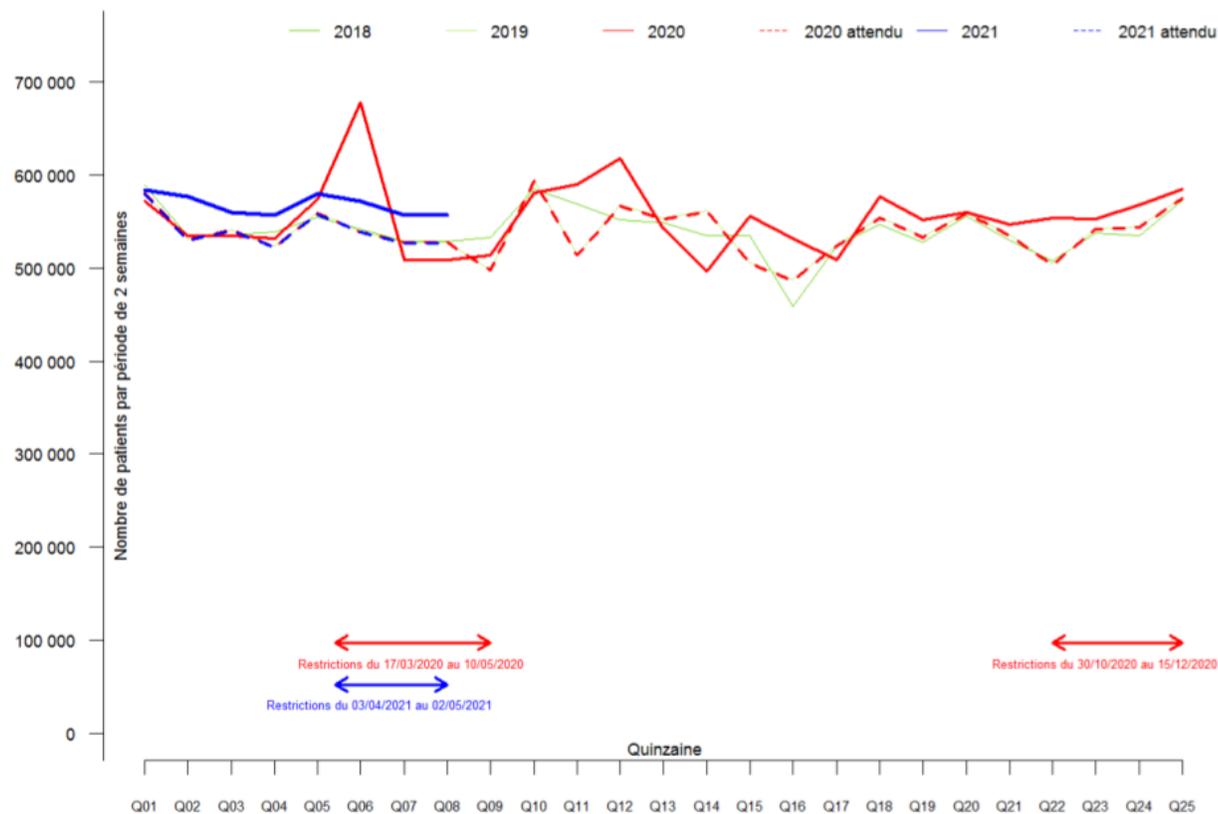


Figure Annexe IX-G. Effectif par quinzaine des personnes de 75 ans et plus ayant eu une délivrance sur ordonnance d'une statine en 2018, 2019, 2020 et 2021 (tous régimes).



Que disent les recommandations internationales

- **Américan Heart Association /American College of Cardiology 2018**

« Primary Prevention and age >75 y : clinical assessment, risk discussion »

- **European Society of Cardiology (ESC) 2019**

“A Treatment with statins is recommended for primary prevention, according to the level of risk, in older people aged 75 years may be considered, if at high-risk or above. IIb B”

- **NICE 2021**

“ For people 85 years or older consider atorvastatin 20 mg as statins may be of benefit in reducing the risk of non-fatal myocardial infarction. Be aware of factors that may make treatment inappropriate”



Deux meta-analyses en population générale

- **HAS 2010 (1):**

« Les statines en prévention primaire sont associées à une réduction des ECV de 20 à 30% et de la mortalité de 10% dans les grandes études randomisées ».

- **Méta-analyse Cochrane 2013 (2):**

- 19 essais de 1994 à 2008 ; 56 934 patients
- diminution de mortalité toutes causes : RR 0,86 [0,79-0,94]

Mais :

- caractéristiques très strictes d'inclusion, financement par industrie,
- médiane âge inclusion de 57 ans +++

1- HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants: une analyse centrée sur les statines. Septembre 2010.

2-Taylor F, et al. Statins for the primary prevention of cardio-vascular disease (Review).The Cochrane collaboration 2013.



Un seul essai solide chez la personne âgée : PROSPER (2002)

- Prévention primaire ou maladie vasculaire
- Pravastatine 40 vs Placebo
- 5804 Patients ; 70 à 82 ans, moyenne d'âge 75,3 ans ; Suivi 3,2 ans
- **Critère de jugement principal: ECV fatal ou non**
 - **RR 0,85 (0,74-0,97) p= 0,014**
- **Réduction du Risque Absolu d'ECV : 2,1%**
- **Mortalité toute cause**
 - **RR 0,97 (0,83-1,14) p=0,74**

Shepherd J, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. Lancet 2002; 360:1623.



	Pravastatin (n=1306)	Placebo (n=1259)
Secondary prevention		
CHD death, non-fatal MI, and fatal or non-fatal stroke	227	273
CHD death, non-fatal MI	166	211
Fatal and non-fatal stroke	74	69
TIA	47	64
Primary prevention	(n=1585)	(n=1654)
CHD death, non-fatal MI, and fatal or non-fatal stroke	181	200
CHD death, non-fatal MI	126	145
Fatal and non-fatal stroke	61	62
TIA	30	38

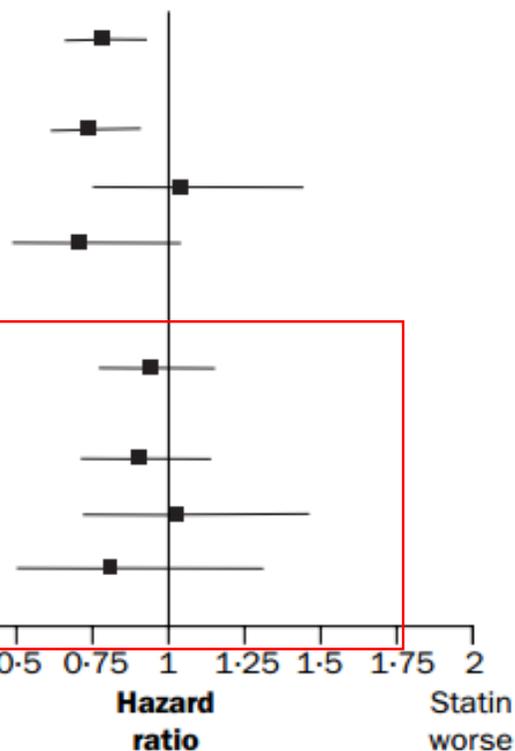


Figure 4: Major cardiovascular outcomes, according to primary or secondary prevention status of participants

CHD=coronary heart disease. MI=myocardial infarction. TIA=transient ischaemic attack. The primary endpoint of the study is reproduced for comparative purposes.



Sous-étude JUPITER (2010)

- 5695 patients ; 70 à 97 ans, moyenne d'âge à 74 ans; suivi moyen de 1,9 ans
- Critère de jugement principal: ECV fatal ou non
 - RR 0,61 (0,46 - 0,82) $p < 0,001$
- Mortalité cardio-vasculaire
 - RR 0,83 (0,47-1,48) $p = 0,53$
- Réduction du Risque Absolu d'ECV de 0,77%
- Mortalité toutes causes
 - RR 0,80 (0,62 - 1,04) $p = 0,09$

Glynn RJ, et al. 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.



Sous-étude ALLHAT-LLT (2017)

- Etude post-hoc multicentrique
- Inclusion en prévention primaire ECV et HTA > 65 ans;
- Pravastatine 40 vs soins courants
- 726 patients > 75 ans
- Pas de différence significative pour les évènements coronariens
- **Pas de différence pour la mortalité toutes causes : RR 1,08 (IC95 : 0,95 – 1,84)**

Han BH, et al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. JAMA intern med 2017



Etude ASCOT-LLA (2003 et 2011)

- Prévention primaire, HTA + 3 autres FdR CV
- Atorvastatine 10 vs Placebo
- 4445 patients; plus de 65 ans, moyenne d'âge 71 ans; suivi de 3,3 ans
- **Critère de jugement principal: IDM non fatal + maladie coronarienne fatale**
 - RR 0,63 (0,44-0,89) $p < 0,01$
- **Mortalité cardiovasculaire**
 - RR 1,03 (0,70-1,52) $p = 0,87$
- Diminution du Risque Absolu d'ECV de 1,4%
- **Mortalité toute cause**
 - RR 0,98 (0,77-1,23) $p = 0,84$

Collier DJ, et al. Impact of atorvastatin among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm. *J Hypertens* 2011.



Chez le diabétique : étude CARDS (2004)

- Prévention primaire chez des patients diabétiques
- Atorvastatine 10 vs Placebo
- 1129 patients; 65 à 75 ans, moyenne d'âge 69 ans; Suivi de 3,9 ans

- Critère de jugement principal: ECV majeur
 - RR 0,62 (0,42-0,92) p=0,017
- Diminution du Risque Absolu d'ECV de 3,9%
- Mortalité toutes causes
 - RR 0,78 (0,51- 1,18) p=0,245

Neil HA, 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.



Après 85 ans...

- Suivi aux Pays-Bas pendant 10 ans (1986-96) de 724 sujets de plus de 85 ans
- Augmentation de 1 mmol/l du CT correspondait à une baisse de mortalité de 15 % [IC95 : 0,79-0,91]
 - Risque de mortalité par cancer et infection était significativement plus bas dans le groupe des patients dont le cholestérol est élevé.
 - Mortalité CV était également répartie entre <5mmol/L, 5-6,4 mmol/L, 6,5 mmol/L
- **Conclusion: après 85 ans le risque CV n'est plus lié à l'hypercholestérolémie.**

Weverling-Rijnsburger AW, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. Lancet 1997; 350: 1119-23.



Etudes de cohorte (1)

- **Lidhardt Joahanssen et al. (2020)** : cohorte 108 000 patients de 20 à 100 ans; suivi médian de 9,4 ans; R d'IDM augmente linéairement avec le taux de LDL ;
Association entre LDL au départ et mortalité toutes causes = **courbe en U** avec R le + faible pour 3,6 mmol/l
- **Bodtkar et al. (2020)** : prévention des ECV en fonction LDL; patients en prévention primaire sans diabète; 91 131 suivis 7,7 ans, dont 13 779 de 70 à 100 ans;
RR d'ECV est identique avant et après 70 ans
- **Giral et al. (2019)** : cohorte 120 173 pers. suivis 2,4 ans;
Arrêt des statines entraine augmentation de 33% du risque hospitalisation pour ECV.



Etudes de cohorte (2)

- **Ramos 2018** : 46 864 >75 ans suivis 5,6 ans ; sans DT2 ttt par statines **n'est pas associé à réduction de la mortalité toutes causes ni du nombre d'ECV**
- **Orkaby 2017** : 7213 médecins > 70 ans suivis 7ans :1130 mis sous statines; dim. du RR mortalité toutes causes de 0,82 [IC95: 0,69-0,98]
- **Orkaby 2020** : 326 981 vétérans >75 ans suivis 10 ans; introduction de statines a entraîné:
 - RR 0,75 [0,74-0,76] mortalité toutes causes
 - RR 0,80 [0,78-0,81] mortalité CV



Méta-analyse	Participants et âge	Suivi	Mortalité	Mortalité CV	Nombre d'ECV
Anum, et al. 2004	> 65 ans (age moyen 73 ans)	3 à 32 ans	Pas d'impact	Lien entre mortalité CV et CT pour les H	Diminution avant 80 ans
Prospective Studies Collaboration 2007	61 études observationnelles 900 000 patients de 40 à 89 ans		Non étudiée	Lien entre mortalité CV et CT RR 0,83	—
Petersen, et al. 2010	18 ECR et 6 études observationnelles > 80 ans	3 à 14 ans	Lien inverse CT <5,5 mmol/l	—	—
Savarese, et al. 2013	8 ECR 24 674 pers. > 65 ans	3,5 ans	Pas d'impact	Pas d'impact	Diminution du RR IDM de 39% et d'AVC de 24%
CTT Collaboration 2019	28 ECR de plus de 1000 participants ttt par statines > 2 ans 14 483 pers. > 75 ans	4,9 ans	Non étudiée	Diminution RR 0,86 [IC95 : 0,69-1,08] pour diminution 1 mmol/l du LDLc	Diminution RR 0,79 [IC95 : 0,77-0 ;81] pour diminution 1 mmol/l du LDLc
Gencer, et al. 2020	29 ECR 21 492 pers. > 75 ans	2,2 à 6 ans	Non étudiée	Diminution HR 0,85 [IC95 : 0,74-0,98] pour diminution 1 mmol/l du LDLc	Diminution RR 0,74 [IC95 : 0,61-0,89] pour diminution 1 mmol/l du LDLc

Méta-analyses



Enfin, quelles preuves pour la pratique ?

- **En 2021**, aucun essai randomisé publié n'a inclus spécifiquement des personnes de plus de 75 ans
- **Chez les ≥ 75 ans, les statines en prévention primaire :**
 - pas de preuve d'effet sur la mortalité toutes causes
 - pas de preuve d'effet sur mortalité CV
 - preuves discutables (qualité des études!) de diminution des ECV : IDM, AVC,... avant 85 ans!



Et en 2022 ?

- **Etude STAREE** (*STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly*)
 - Atorvastatine 40 vs placebo ; 18 000 patients en prévention primaire;
 - **Obj. principal : prolongation de la durée de vie sans incapacité chez les plus de 70 ans**
 - CJ: survenue décès ou démence ou développement d'un handicap; ou ECV mortel ou non

- **Etude SITE** (*Statins In The Elderly*)
 - *Essai randomisé pragmatique arrêt des statines en prévention primaire vs maintien*
 - **Evaluation médico-éco. et impact sur la mortalité de l'arrêt des statines à 75 ans et plus**
 - *NSN 2430 pour CJ mortalité toutes causes et 540 pour CJ médico-économique*
 - *Au 1^{er} juin, 1218 patients randomisés, 677 ont fait la V36 et 70 sont décédés*



Aide pour une décision médicale partagée

- **Déterminants de la prescription des statines par le MG** (*Pavageau S, et al. Exercer 2018*)
 - Décision partagée au cas par cas, +/- selon le terrain : FRCV++, taux de LDLc,
 - Balance bénéfico-risque : risque d'évènements indésirables et d'interactions médicamenteuses +++

- **Différence d'appréciation entre les patients et les cliniciens ?**
(*Stolker JM, et al. Circulation 2014*)
 - Niveau de preuve repose sur des ECR avec un **critère de jugement principal composite**
 - Les cliniciens choisissent de limiter la mortalité, et les patients la morbidité!

20^e
CONGRÈS
NATIONAL

CNCGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Exercer et enseigner la médecine générale



16 - 18 JUIN Bordeaux
2021 PARC
DES EXPOSITIONS



www.congrescngc

  #CNGE2021