



Statines en prévention primaire

Quelles données et quels enjeux chez les personnes de plus de 75 ans ?

Jean-Philippe Joseph et Fabrice Bonnet



Justification

- L'hypercholestérolémie est un facteur de risque d'évènement cardiovasculaire.
- 22% des neuf millions de personnes de 75 ans et plus, étaient traitées en 2012 par statines dont plus de la moitié en prévention primaire (données SNIIR-AM)
- 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.



Justification

MAIS:

- L'âge supérieur à 70 ans constitue bien souvent un critère d'exclusion
- L'impact sur la mortalité n'a pas été étudié chez les plus de 75 ans

=> D' où la nécessité de rechercher des données sur la pertinence des statines chez les plus de 75 ans, en prévention primaire.



Méthode

- Revue bibliographique à partir de Pubmed
- Recherche des essais randomisés et des méta-analyses
- Etudes portant sur l'évaluation des statines versus placebo
- Population: Personnes Agées de plus de 75 ans (*MeSH: Elderly*) en prévention primaire



L'étude qui fait référence: **PROSPER**



Etude 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: Evènement cardiovasculaire fatal ou non**
 - **OR 0,85 (0,74-0,97) p= 0,014**
- **Mortalité toute cause**
 - **OR 0,97 (0,83-1,14) p=0,74**
- **Réduction du Risque Absolu d'ECV : 2,1%**

Etude PROSPER (2)

	Placebo (n, %) (n=2913)	Pravastatin (n, %) (n=2891)	Hazard ratio (95% CI)	p*
Primary endpoint				
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction or fatal or non-fatal stroke	473 (16.2)	408 (14.1)	0.85 (0.74–0.97)	0.014
Secondary endpoints				
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction	356 (12.2)	292 (10.1)	0.81 (0.69–0.94)	0.006
Fatal or non-fatal stroke	131 (4.5)	135 (4.7)	1.05 (0.81–1.31)	0.81
Other outcomes				
Non-fatal myocardial infarction	254 (8.7)	222 (7.7)	0.86 (0.72–1.03)	0.10
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction (excluding silent and unrecognised events)	246 (8.4)	193 (6.7)	0.77 (0.64–0.93)	0.007
Non-fatal stroke	119 (4.1)	116 (4.0)	0.98 (0.76–1.26)	0.85
Transient ischaemic attack	102 (3.5)	77 (2.7)	0.75 (0.55–1.00)	0.051
Percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass graft	48 (1.6)	39 (1.3)	0.82 (0.54–1.26)	0.36
Peripheral arterial surgery/angioplasty	45 (1.5)	35 (1.2)	0.78 (0.50–1.21)	0.27
All cardiovascular events†	523 (18.0)	454 (15.7)	0.85 (0.75–0.97)	0.012
Fatal or non-fatal stroke or transient ischaemic attack	212 (7.3)	204 (7.1)	0.96 (0.79–1.16)	0.64
Heart failure hospitalisation	122 (4.2)	112 (3.9)	0.91 (0.71–1.18)	0.49
Deaths				
Coronary heart disease	122 (4.2)	94 (3.3)	0.76 (0.58–0.99)	0.043
Stroke	14 (0.5)	22 (0.8)	1.57 (0.80–3.08)	0.19
Vascular	157 (5.4)	135 (4.7)	0.85 (0.67–1.07)	0.16
Non-vascular	149 (5.1)	163 (5.6)	1.11 (0.89–1.38)	0.38
Cancer	91 (3.1)	115 (4.0)	1.28 (0.97–1.68)	0.082
Trauma or suicide	7 (0.2)	2 (0.1)	N/A	N/A
All causes	306 (10.5)	298 (10.3)	0.97 (0.83–1.14)	0.74

N/A=not analysed. *Significance of treatment effect in a Cox proportional hazard model adjusted for covariates presented in table 1. No formal analysis was done for events with a low incidence. †All cardiovascular events are primary endpoint or coronary artery bypass graft or percutaneous transluminal coronary angioplasty or peripheral arterial surgery or angioplasty.

Etude PROSPER (3)

Secondary prevention	Pravastatin (n=1306)	Placebo (n=1259)
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

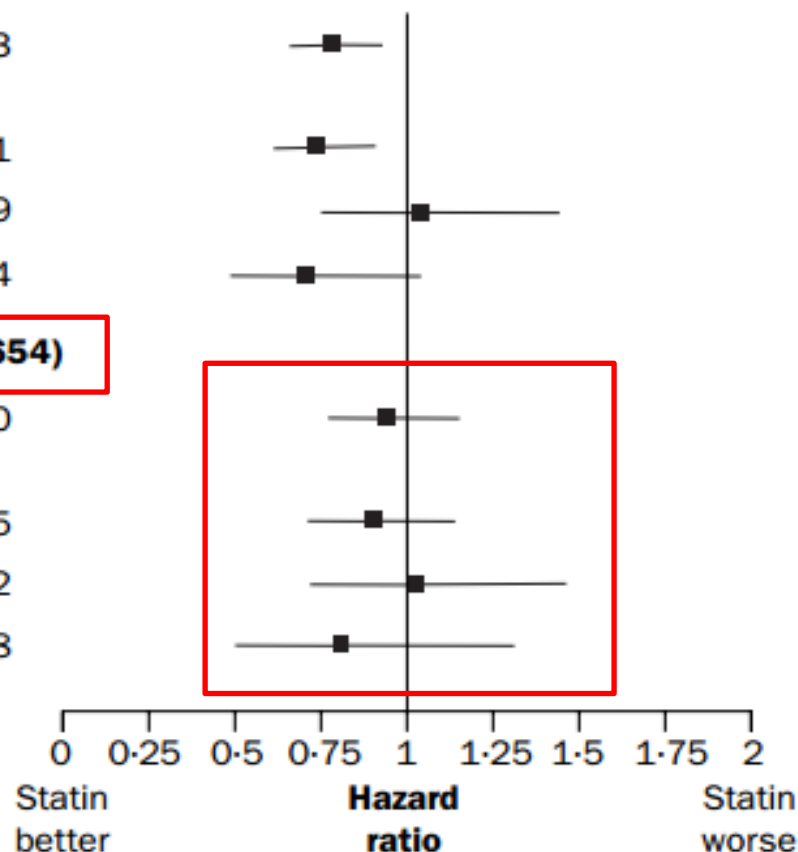


Figure 4: **Major cardiovascular outcomes, according to primary or secondary prevention status of participants**

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

Une autre étude qui a fait du bruit: JUPITER



Etude JUPITER (2008)

- Prévention primaire avec CRP >2
- Rosuvastatine 20 vs Placebo
- 17802 patients
- 60 à 71 ans, moyenne d'âge de 66 ans
- Durée de suivi moyenne de 1,9 ans (maximum 5 ans)
- **Critère de jugement principal: Evènement cardiovasculaire fatal ou non**
 - **OR 0,56 (0,46- 0,69) p< 0,00001**
- **Mortalité toute cause**
 - **OR 0,80 (0,67-0,97) p=0,02**
- **Diminution du Risque Absolu de 1,22%**

Etude JUPITER (2010)

- Analyse en sous-groupe de l'étude princeps
- 5695 patients
- De 72 à 78 ans , moyenne d'âge à 74 ans
- Durée de Suivi moyen de 1,9 ans
- **Critère de jugement principal: Evènement cardiovasculaire fatal ou non**
 - **OR 0,61 (0,46- 0,82) $p < 0,001$**
- **Mortalité cardio-vasculaire**
 - **OR 0,83 (0,47-1,48) $p = 0,53$**
- **Mortalité toute cause**
 - **OR 0,80 (0,62- 1,04) $p = 0,09$**
- **Réduction du Risque Absolu de 0,77%**

Le patient à haut risque CV?



Etude ASCOT-LLA (2003, 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**
 - **OR 0,63 (0,44-0,89) $p < 0,01$**
- **Mortalité cardiovasculaire**
 - **OR 1,03 (0,70-1,52) $p = 0,87$**
- **Mortalité toute cause**
 - **OR 0,98 (0,77-1,23) $p = 0,84$**
- **Diminution du Risque Absolu de 1,4%**

Etude 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: événement cardiovasculaire majeur**
 - **RR 0,62 (0,42-0,92) p=0,017**
- **Mortalité toute cause**
 - **RR 0,78 (0,51- 1,18) p=0,245**
- **Diminution du Risque Absolu de 3,9%**

Méta-analyses

- Méta-analyse Anum *et al.* (2004)
- Méta-analyse Prospective Studies Collaboration (2007)
- Meta-analyse Petersen *et al.* (2010)
- Méta-analyse Savarese *et al.* (2013)



Résultats

- Les statines sont également associées à de **nombreux effets secondaires**:
 - myalgies et rhabdomyolyse,
 - diabète,
 - fatigue et perte d'énergie,
 - ralentissement de l'activité,
 - interactions médicamenteuses
- Pour autant les résultats des études ne vont pas toutes dans le même sens



Discussion

- Dans la strate d'âge ≥ 75 ans, l'impact des statines sur la mortalité n'a pas été démontré en 2015
- 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
- Le rapport bénéfice/risque d'une prévention primaire par statines n'est donc pas établi chez les personnes âgées.

→ **Nécessité de travaux randomisés en soins primaires pour étudier l'arrêt des statines chez les patients de plus de 75 ans en prévention primaire**

