



INAMI

Réunion de Consensus INAMI - 22 mai 2014

## L'usage rationnel des hypolipémiants



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE  
DE LA LITTÉRATURE



**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE**  
**MALADIE-INVALIDITE**  
**SERVICE DES SOINS DE SANTE**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

## L'USAGE RATIONNEL DES HYPOLIPIDÉMIANTS

Revue systématique de la  
littérature scientifique:  
document de synthèse

**Réunion de consensus**  
22 mai 2014  
Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale)  
Brussels

Cette analyse de la littérature a été effectuée par vzw Farmaka asbl et a été suivie par un comité de lecture.

### **Chercheurs**

Hera Decat MD, *vzw Farmaka asbl*  
Catherine De Monie, *Lic, vzw Farmaka asbl*  
Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*  
Thérèse Leroy Lic, *vzw Farmaka asbl*  
Sofie Wouters, *Lic, vzw Farmaka asbl*

### **Comité de lecture**

Dirk Devroey MD, VUB  
Gilles Henrard MD, ULg  
Thibault Richard MD, CHU Charleroi  
Johan Wens MD, UA

### **Secrétariat et informatique**

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

### **Traduction**

Miles NV

# TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>ABRÉVIATIONS .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>1 MÉTHODOLOGIE .....</b>  | <b>7</b>  |
| 1.1 INTRODUCTION ET FORMULATION DE LA QUESTION.....  | 7         |
| 1.1.1 <i>Questions du jury</i> .....   | 7         |
| 1.1.2 <i>Mission du groupe de recherche bibliographique</i> .....                                | 9         |
| 1.1.2.1 Populations.....   | 9         |
| 1.1.2.2 Interventions .....  | 9         |
| 1.1.2.3 Comparaisons .....   | 10        |
| 1.1.2.4 Critères de jugement .....   | 10        |
| 1.1.2.5 Critères d'études .....  | 11        |
| 1.1.2.6 Guides de Pratique Clinique (GPC) .....  | 11        |
| 1.2 STRATEGIE DE RECHERCHE .....   | 12        |
| 1.2.1 <i>Principes de recherche systématique</i> .....   | 12        |
| 1.2.2 <i>Détails concernant la stratégie de recherche</i> .....                                  | 13        |
| 1.3 PROCÉDURE DE SÉLECTION.....  | 15        |
| 1.4 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES.....  | 16        |
| 1.5 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE .....   | 20        |
| <b>2 REFLEXIONS CRITIQUES DU COMITE DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ...</b> | <b>21</b> |
| 2.1 POPULATION DE PATIENTS .....   | 21        |
| 2.1.1 <i>Critères d'inclusion</i> .....  | 21        |
| 2.1.2 <i>Prévention primaire ?</i> .....   | 21        |
| 2.1.3 <i>Patients âgés</i> .....   | 22        |
| 2.1.4 <i>Période de pré-inclusion (run-in)</i> .....   | 22        |
| 2.2 COMPARAISONS .....   | 22        |
| 2.3 CRITERES D'EVALUATION .....  | 22        |
| 2.3.1 <i>Effets indésirables</i> .....   | 22        |
| 2.4 INTERPRETATION DES RESULTATS .....   | 23        |
| 2.4.1 <i>Statistiquement significatif - cliniquement significatif</i> .....                      | 23        |
| 2.4.2 <i>Number needed to treat ?</i> .....  | 23        |
| 2.4.3 <i>Études observationnelles</i> .....  | 24        |
| <b>3 GUIDES DE PRATIQUE .....</b>  | <b>25</b> |
| 3.1 CRITÈRES POUR LA SÉLECTION DES GUIDES DE PRATIQUE .....                                      | 25        |
| 3.2 GUIDES DE PRATIQUE SÉLECTIONNÉS.....   | 25        |
| 3.2.1 <i>Dyslipidémie</i> .....  | 25        |
| 3.2.2 <i>Prévention cardiovasculaire</i> .....   | 26        |
| 3.2.3 <i>Mode de vie</i> .....   | 27        |
| 3.3 RESUME DES GUIDES DE PRATIQUE .....  | 28        |
| 3.4 CONCLUSIONS FONDÉES SUR LES GUIDES DE PRATIQUE .....   | 28        |
| 3.4.1 <i>Évaluation du risque cardiovasculaire et traitement</i> .....                           | 28        |
| 3.4.2 <i>Traitement pharmacologique</i> .....  | 35        |
| 3.4.3 <i>Monitoring des effets indésirables</i> .....  | 36        |
| 3.4.4 <i>Sujets âgés</i> .....   | 38        |
| 3.4.5 <i>Patients souffrant d'insuffisance rénale chronique</i> .....                            | 39        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.4.6    | Diabète de type 2 .....  | 40        |
| 3.4.7    | Cibles thérapeutiques et suivi de l'effet hypolipémiant.....   | 42        |
| 3.4.8    | Accompagnement du patient.....   | 42        |
| <b>4</b> | <b>RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: EFFICACITÉ DES STATINES.....</b>  | <b>43</b> |
| 4.1      | STATINE VERSUS PLACEBO .....   | 45        |
| 4.1.1    | CTT 2012 méta-analyse sur des données de patients individuels.....                                       | 45        |
| 4.1.1.1  | Statine versus placebo.....  | 47        |
| 4.1.1.2  | Statine ou statine à forte dose vs placebo ou statine à faible dose .....                                | 48        |
| 4.1.2    | Statine versus placebo en prévention primaire .....  | 51        |
| 4.1.2.1  | Taylor 2013. Statines versus placebo ou traitement habituel en prévention primaire .....                 | 51        |
| 4.1.2.2  | Autres méta-analyses en prévention primaire .....  | 55        |
| 4.1.3    | Statine versus placebo chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT.....                       | 57        |
| 4.1.4    | Statine versus placebo chez des patients ayant des antécédents de maladie coronarienne .....             | 59        |
| 4.1.5    | Statine versus placebo chez des patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée .....                 | 61        |
| 4.1.6    | Statine versus placebo chez des patients âgés ayant des antécédents de maladie coronarienne..            | 63        |
| 4.1.7    | Mortalité toutes causes confondues dans les études observationnelles.....                                | 65        |
| 4.1.8    | Taux de mortalité en suivi ouvert .....  | 67        |
| 4.2      | DOSE ÉLEVÉE DE STATINE VERSUS UNE DOSE PLUS FAIBLE DE STATINE .....                                      | 69        |
| 4.2.1    | Mills 2011 méta-analyse. Statine à dose élevée versus statine à dose cliniquement commune.....           | 69        |
| 4.2.2    | CTT 2012. méta-analyse sur des données de patients individuels.....                                      | 71        |
| 4.3      | STATINE VERSUS FIBRATE.....  | 73        |
| 4.4      | STATINE VERSUS ÉZÉTIMIBE.....  | 73        |
| <b>5</b> | <b>RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: EFFICACITÉ DES AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS.....</b>                                 | <b>75</b> |
| 5.1      | FIBRATE VERSUS PLACEBO.....  | 77        |
| 5.2      | EZÉTIMIBE VERSUS PLACEBO .....   | 79        |
| 5.3      | STATINE PLUS FIBRATE VERSUS STATINE .....  | 80        |
| 5.3.1    | Simvastatine plus fénofibrate versus simvastatine chez des patients souffrant de diabète de type 2<br>80 |           |
| 5.4      | STATINE PLUS ÉZÉTIMIBE VERSUS STATINE .....  | 82        |
| 5.4.1    | Ezétimibe: mortalité toutes causes confondues dans les études observationnelles.....                     | 82        |
| <b>6</b> | <b>RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: SÉCURITÉ DES STATINES .....</b>   | <b>83</b> |
| 6.1      | NACI 2013 MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU. STATINE INDIVIDUELLE VS PLACEBO/CONTRÔLE ET COMPAREUR ACTIF .....      | 85        |
| 6.2      | HÉMORRAGIE INTRA-CÉRÉBRALE OU AVC HÉMORRAGIQUE .....   | 89        |
| 6.3      | DIABÈTE DE NOVO.....   | 90        |
| 6.3.1    | Statine versus placebo.....  | 90        |
| 6.3.2    | Statine à dose élevée versus statine à plus faible dose .....  | 91        |
| 6.3.3    | Conclusion .....   | 91        |
| 6.4      | PROBLÈMES MUSCULAIRES .....  | 92        |
| 6.5      | FONCTIONS COGNITIVES.....  | 94        |
| 6.6      | CATARACTE .....  | 95        |
| 6.7      | CANCER.....  | 96        |
| 6.7.1    | Cancers spécifiques .....  | 96        |
| 6.7.1.1  | Cancer de la vessie .....  | 96        |
| 6.7.1.2  | Cancer du sein .....   | 96        |
| 6.7.1.3  | Cancer du côlon.....   | 96        |
| 6.7.1.4  | Cancer de l'estomac .....  | 97        |
| 6.7.1.5  | Cancer du foie.....  | 97        |
| 6.7.1.6  | Cancer du poumon .....   | 98        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 6.7.1.7  | Cancer de l'œsophage .....  | 98         |
| 6.7.1.8  | Cancer du pancréas .....  | 98         |
| 6.7.1.9  | Cancer de la prostate.....  | 99         |
| 6.7.1.10 | Cancer du rein .....  | 99         |
| 6.7.1.11 | Cancer de la peau .....   | 100        |
| 6.7.1.12 | Cancer hématologique .....  | 100        |
| 6.7.2    | <i>Tous les cancers</i> .....   | 102        |
| <b>7</b> | <b>RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: SÉCURITÉ DES AUTRES HYPOLIPIDÉMIANTS .....</b>     | <b>103</b> |
| 7.1      | FIBRATES ET RISQUE DE MYOPATHIE.....  | 105        |
| 7.2      | FIBRATES ET RISQUE DE CANCER.....   | 106        |
| 7.3      | STATINE + ÉZÉTIMIBE VERSUS STATINE, EFFETS INDÉSIRABLES.....                | 107        |
| <b>8</b> | <b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>  | <b>109</b> |
| 8.1      | STATINES .....  | 109        |
| 8.2      | FIBRATES .....  | 109        |
| 8.3      | ÉZÉTIMIBE .....   | 110        |
| 8.4      | RESINES ECHANGEUSES D'ANIONS .....  | 110        |
| 8.5      | ACIDE NICOTINIQUE ET ACIPIMOX.....  | 111        |
| 8.6      | ACIDES GRAS OMEGA 3.....  | 111        |
|          | <b>ANNEXE 1. PUBLICATIONS EXCLUES APRÈS LECTURE DU TEXTE INTÉGRAL .....</b> | <b>113</b> |
|          | <b>ANNEXE 2. QUELQUES RÉSULTATS ISSUS DE RCT INDIVIDUELLES .....</b>        | <b>121</b> |
|          | <b>RÉFÉRENCES .....</b>   | <b>129</b> |





## Abréviations

A to Z=Aggrastat to Zocor.

ACS = acute coronary syndrome

AE= adverse events

AF=atrial fibrillation

AFCAPS/TexCAPS= Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

ALERT=Assessment of Lescol in Renal Transplantation.

ALLHAT-LLT=Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.

ALLIANCE=Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events.

ALT=alanine aminotransferase

ARR= absolute risk reduction

ASCOT-LLA= Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm

ASPEN=Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.

ATP II = Adult Treatment Panel II

ATV= Atorvastatine

AURORA=A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis= an Assessment of Survival and Cardiovascular Events.

AVC= Accident cérébrovasculaire

BE= Barret's oesophagus

BI= betrouwbaarheidsinterval

BMI=body-mass index.

CABG=coronary artery bypass grafting.

CARDS=Collaborative Atorvastatin Diabetes Study.

CARE=Cholesterol And Recurrent Events.

CHD= Coronary heart disease

CI= confidence interval

CO= crossover RCT

CORONA=Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure.

CV=cardiovascular.

CVD= cardiovascular disease

DB= double blind

DBP=diastolic blood pressure.

DM= diabetes mellitus

ECG=echocardiogram.

EZE= Ezetimibe

GFR= glomerular filtration rate

GISSI-HF=Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca.

GISSI-P=Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.

GPC= Guide de pratique clinique

HbA1c=glycated haemoglobin.

HPS=Heart Protection Study.

HR= Hazard ratio

HTN= Hypertension

ICD-9= International Classification of Diseases-Ninth Revision

ICR= illustrative comparative risk

IDEAL=Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group.

IHD=ischaemic heart disease.

IR= Incidence Rate  
IRR= Incidence Rate Ratio  
ITT= intention-to-treat analysis  
JUPITER=Justification for the Use of Statins in Prevention= an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.  
LDL-C= low-density lipoprotein cholesterol;  
LIPID=Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease.  
LIPS=Lescol Intervention Prevention Study.  
LVEF=left ventricular ejection fraction.  
m=months.  
MA= meta-analysis  
MACE= Major adverse cardiovascular events  
MEGA= Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese  
MI= Myocardial infarction  
MI=myocardial infarction.  
MTM= mixed treatment meta-analyse (or network meta-analysis)  
MVE= major vascular event  
n= number of patients  
NA= not available/not applicable  
NCEP= National Cholesterol Education Program  
NR= not reported  
NS= not statistically significant  
NT= no statistical test  
OHG=oral hypoglycaemics.  
OL= open label  
PCI= percutaneous coronary intervention  
PE= primary endpoint  
PG= parallel group RCT  
Post-CABG=Post-Coronary Artery Bypass Graft.  
PROSPER= Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk  
PROVE-IT=Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy.  
PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty  
Py=person-years  
RR= relative risk  
RRR= relative risk reduction  
RT= Randomized trial  
SB= single blind  
SBP=systolic blood pressure.  
SEARCH=Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine.  
SIR= Standardized incidence ratio  
SS= statistically significant  
SSSS=Scandinavian Simvastatin Survival Study.  
TC= total cholesterol  
TIA=transient ischaemic attack.  
TNT=Treating to New Targets.  
trig=triglyceride  
ULN= upper limit of the normal range  
w=weeks.  
WHtR=waist-to-height ratio  
WOSCOPS=West of Scotland Coronary Prevention Study.  
y=years

# 1 Méthodologie

## 1.1 Introduction et formulation de la question

Cette recherche de la littérature a été exécutée en préparation à la conférence de consensus sur 'L'usage rationnel des hypolipémiants' qui se déroulera le 22 mai 2014.

### 1.1.1 Questions du jury

Les questions du jury ont été formulées ainsi par le comité d'organisation de l'INAMI:

#### Question – Vraag 1

Dyslipidémies et risque cardiovasculaire

*Dyslipidemieën en cardiovasculair risico*

- quelle est l'importance relative des différents paramètres lipidiques (LDL-C, HDL-C, non HDL-C,...) dans le risque vasculaire global ?  
*wat is het belang van de verschillende lipideparameters (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C,...) in geval van een globaal vasculair risico?*
- quels sont les outils (tests, scores) les plus performants pour l'évaluation de ce risque global pour le médecin généraliste belge ?  
*welke zijn voor de Belgische huisarts de meest performante instrumenten (tests, scores) om dat globaal risico te evalueren?*

#### Question – Vraag 2

Efficacité des statines et d'autres hypolipémiants pour la diminution du risque cardiovasculaire

*Werkzaamheid van de statines en andere hypolipemiërende middelen voor de vermindering van het cardiovasculair risico*

- quelle est l'efficacité des statines en termes de prévention d'évènements cardiovasculaires dans la population générale (càd hors sous-populations particulières au point 4), en fonction du risque cardiovasculaire avant traitement ?  
*wat is de werkzaamheid van de statines op het vlak van de preventie van cardiovasculaire evenementen bij de bevolking in het algemeen (dus buiten de specifieke subpopulaties vermeld in punt 4), rekening houdende met het cardiovasculair risico vóór de behandeling?*
- existe-il des preuves d'une différence entre statines et/ou doses de statines dans la prévention des évènements cardiovasculaires ?  
*bestaan er bewijzen voor een verschil tussen statines en/of dosissen van statines in de preventie van cardiovasculaire evenementen?*
- quelle est l'efficacité d'autres hypolipémiants (fibrates, ézetimibe, acipimox, résines échangeuses d'ions) en termes de prévention d'évènements cardiovasculaires dans la population générale (càd hors sous-populations particulières au point 4), en fonction du risque cardiovasculaire avant traitement ?  
*wat is de werkzaamheid van andere hypolipemiërende middelen (fibraten, ezetimibe, acipimox, ionenwisselende harsen) op het vlak van de preventie van cardiovasculaire evenementen bij de bevolking in het algemeen (dus buiten de specifieke subpopulaties vermeld in punt 4), rekening houdende met het cardiovasculair risico vóór de behandeling?*
- existe-t-il des valeurs cibles validées pour les composantes lipidiques (LDL-c, HDL-c, non HDL-c, autres...) ?  
*bestaan er specifieke waarden die voor de bestanddelen van de lipiden (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, andere...) zijn gevalideerd?*

- quels doivent être le monitoring et une éventuelle adaptation du traitement (dose, changement de médicament) dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du traitement ?  
*hoe moeten de monitoring en een eventuele aanpassing van de behandeling (dosis, verandering van geneesmiddel) eruitzien in het kader van de evaluatie van de werkzaamheid van de behandeling?*

### Question – Vraag 3

Sécurité des statines et d'autres hypolipémiants en prévention cardiovasculaire

*Veiligheid van de statines en andere hypolipemiërende middelen in het kader van de cardiovasculaire preventie*

- quels sont les effets indésirables observés avec les statines en prévention vasculaire quelle est leur fréquence et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type de statine, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, comédication, génétique... ).  
*welke zijn de neveneffecten die met de statines in het kader van de vasculaire preventie worden vastgesteld, wat is hun frequentie en verschillen ze naar gelang van de factoren (soort statine, dosis, behandelingsduur, geslacht, leeftijd, comorbiditeit, co-medicatie, erfelijkheid,...)?*
- quel est le monitoring adéquat d'un traitement par statines dans le cadre d'une surveillance des effets indésirables potentiels ?  
*welke is de geschikte monitoring van een behandeling met statines in het kader van een toezicht op de mogelijke neveneffecten?*
- quels sont les alertes devant conduire à l'arrêt d'une statine et/ou de toute statine ?  
*welke zijn de alarmsignalen die moeten leiden tot de stopzetting van een statine en/of van alle statines?*
- comment les prendre en charge ?  
*hoe moeten die ten laste worden genomen?*
- quels sont les effets indésirables observés avec les autres hypolipémiants en prévention vasculaire et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type d'hypolipémiant, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, comédication,... )  
*welke zijn de neveneffecten die met de andere hypolipemiërende middelen in het kader van de vasculaire preventie worden vastgesteld, en verschillen ze naar gelang van de factoren (soort statine, dosis, behandelingsduur, geslacht, leeftijd, comorbiditeit, co-medicatie,... )?*

### Question – Vraag 4

Efficacité et sécurité pour certains sous-groupes de patients

*Werkzaamheid en veiligheid voor bepaalde subgroepen van patiënten*

l'efficacité et la sécurité des statines en termes de prévention d'évènement cardiovasculaire présentent-elles des particularités chez des patients

*vertonen de werkzaamheid en de veiligheid van de statines op het vlak van de preventie van cardiovasculaire evenementen bijzondere kenmerken bij patiënten*

- âgés de plus de 60-65 ans (mais moins de 80 ans)  
*ouder dan 60-65 jaar (maar jonger dan 80 jaar)?*
- âgés de plus de 80 ans ?  
*ouder dan 80 jaar?*
- présentant un diabète ?  
*met diabetes?*
- présentant une insuffisance rénale ?  
*met nierinsufficiëntie?*
- présentant une insuffisance hépatique ?  
*met leverinsufficiëntie?*

### Question – Vraag 5

Usage rationnel des statines (et autres hypolipémiants)

*Rationeel gebruik van de statines (en andere hypolipemiërende middelen)*

- quelles sont les indications validées de l'initiation d'un traitement par statine, et laquelle ?  
*Welke zijn de gevalideerde indicaties voor het starten van een behandeling met statines? Welke statine dient hierbij opgestart te worden?*
- un arrêt (temporaire ou définitif) d'un traitement par hypolipémiant est-il rationnel dans certaines circonstances ?

*Is een (tijdelijke of definitieve) stopzetting van een hypolipemiërende behandeling onder bepaalde omstandigheden rationeel?*

## 1.1.2 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité d'organisation a ainsi délimité la mission pour la recherche de littérature :

- Discussion de certaines recommandations de bonne pratique en rapport avec les questions du jury numéros 2 ->6.
- Rechercher les synthèses méthodiques, les méta-analyses et les études randomisées et contrôlées (RCT) (et les grandes études observationnelles pour les critères d'évaluation de sécurité rares) portant sur les populations, les comparaisons et les critères d'évaluation suivants :

### 1.1.2.1 Populations

Les populations suivantes doivent être évaluées.

- « Population générale ». Aucune définition formelle n'a été donnée par le comité d'organisation. L'idée est d'inclure toutes les études portant sur les médicaments hypolipémiants, excepté dans des sous-groupes spécifiques (voir ci-dessous en ce qui concerne les populations exclues).
- Populations spécifiques
  - Attention spécifique vis-à-vis des sujets âgés (population > 65 ans et > 80 ans)
  - Exclus des recherches dans la littérature : diabétiques, patients souffrant d'insuffisance rénale, personnes souffrant d'hypercholestérolémie familiale, patients souffrant d'insuffisance cardiaque

### 1.1.2.2 Interventions

Seuls les produits ayant une indication enregistrée en Belgique seront pris en considération. En voici la liste :

|  |  |
|--|--|
| ○ Statines                                   | Atorvastatine<br>Fluvastatine<br>Pravastatine<br>Rosuvastatine<br>Simvastatine |
| ○ Fibrates                                   | Bézafibrate<br>Ciprofibrate<br>Fénofibrate                                     |
| ○ Inhibiteurs de l'absorption du cholestérol | Ézétimibe  |

Les produits suivants sont exclus des recherches dans la littérature :

|                                 |                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| ○ Acide nicotinique et acipimox |                                      |
| ○ Résines échangeuses d'anions  | Colestipol<br>Colestyramine          |
| ○ Acides gras omega-3           |                                      |
| ○ Compléments alimentaires      | Levure de riz rouge, phytostérols... |

### 1.1.2.3 Comparaisons

Les comparaisons suivantes doivent être rapportées :

|                        | Placebo | Statine | Fibrate | Ézétimibe | Statine +<br>fibrate | Statine +<br>ézétimibe |
|------------------------|---------|---------|---------|-----------|----------------------|------------------------|
| Statine                |         |         |         |           |                      |                        |
| Fibrate                |         |         |         |           |                      |                        |
| Ézétimibe              |         |         |         |           |                      |                        |
| Statine +<br>fibrate   |         |         |         |           |                      |                        |
| Statine +<br>ézétimibe |         |         |         |           |                      |                        |

### 1.1.2.4 Critères de jugement

Les critères d'évaluation suivants doivent être rapportés au départ des RCT :

- Mortalité toutes causes
- Mortalité cardiovasculaire
- Maladies cardiovasculaires
- Maladies coronariennes
- Accidents vasculaires cérébraux
- Artériopathies périphériques
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (en tant qu'effet indésirable)

Les critères d'évaluation suivants doivent être rapportés au départ des RCT, mais aussi des études de cohorte observationnelles :

- Diabète de type 2
- Fonction cognitive
- Cancers
- Cataracte
- Problèmes musculosquelettiques (myalgies et lésions musculaires)
- Mortalité toutes causes

### 1.1.2.5 Critères d'études

- Efficacité
  - Design d'étude
    - RCT
    - En double aveugle
  - Durée des RCT: minimum 1 an.
  - Nombre minimum de participants : minimum 40 par bras d'étude. Dans les études à bras multiples, nous avons regardé le nombre de participants dans les comparaisons qui étaient pertinentes pour cette revue de la littérature.
  - Essais de phase III (aucun essai de phase II)
  
- Sécurité:
  - Informations issues des RCTs sélectionnées
  - Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15 th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas.
  - Informations supplémentaires issues de grandes études d'observation (cohort).

### 1.1.2.6 Guides de Pratique Clinique (GPC)

Uniquement les GPC évoquant des niveaux de preuves / recommandation

Uniquement les GPC à partir de 2009.

Les GPC ont été sélectionnés en concertation avec le comité d'organisation et sur base de leur pertinence pour la situation belge.

Sommaire des points communs et des contradictions.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera aussi si le guide de pratique clinique a été réalisée en collaboration avec d'autres professions paramédicales (pharmaciens, infirmiers,...ou des représentants de patients), et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

## 1.2 Stratégie de recherche

### 1.2.1 Principes de recherche systématique

En procédant par paliers, nous avons fait une recherche systématique de la littérature pertinente:

- Dans un premier temps, nous avons consulté les sources qui utilisent les données provenant de synthèses méthodiques, de méta-analyses et d'études originales et qui en plus les commentent, comme Clinical Evidence. Nous avons consulté les guides de pratique clinique (guidelines) à la recherche de références pertinentes supplémentaires.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure dans des bases de données EBM fiables (NICE, AHRQ the Cochrane Library,...) qui fournissaient des réponses à nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèse(s) méthodique(s) ont été sélectionnées comme document de base. A partir de celles-ci, des références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement.
- Dans un troisième temps, nous avons recherché de façon systématique les études randomisées et contrôlées (RCTs), les méta-analyses et synthèses méthodiques plus petites, parues après la date de recherche des synthèses méthodiques sélectionnées.

Les *banques de données électroniques* suivantes ont été consultées:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Des recherches manuelles ont été effectuées à partir d'autres sources: les références bibliographiques données dans les publications pertinentes sur le sujet, l'index des publications disponibles à la bibliothèque de vzw Farmaka asbl, particulièrement des revues indépendantes qui sont membres de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins) telles que le *Geneesmiddelenbulletin* (Pays-Bas), les *Folia Pharmacotherapeutica* (Belgique), la *Revue Prescrire* (France), *Drug & Therapeutics Bulletin* (Royaume-Uni), *Therapeutics Letter* (Canada), *Formul R/info* (Belgique), *Arzneimittelbrief* (Allemagne),....

Les guides de pratique clinique ou *recommandations de bonne pratique* ont été recherchés au départ des liens vers les « evidence-based guidelines », disponibles sur le site web de vzw Farmaka asbl ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)) et sur le site web du CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Ces sites comportent des liens vers des recommandations nationales et internationales les plus consultées, ainsi que des liens vers des 'moteurs de recherche de recommandations', tels que la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.



## 1.2.2 Détails concernant la stratégie de recherche

Les synthèses méthodiques ou méta-analyses suivantes ont été sélectionnées en tant que document source :

1. Sharma M, Ansari MT, Soares-Weiser K, Abou-setta AM, Ooi TC, Sears M, et al. Comparative Effectiveness of Lipid-Modifying Agents. 2009.
2. Fodor G. Primary prevention of CVD: treating dyslipidaemia. Clinical evidence. 2010.
3. Lip GY, Kalra L. Stroke: secondary prevention. Clinical evidence. 2010.
4. Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. Clinical evidence. 2011.

Afin de retrouver les RCTs parues après la date de recherche des publications ci-dessus, une recherche systématique a été exécutée dans Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Dans certains cas, lorsque les synthèses méthodiques / méta-analyses ne suffisaient pas (p.ex. pas d'analyse de tous les produits), des RCTs supplémentaires (parues avant la date de recherche) ont été recherchées.

La recherche d'études observationnelles dans Pubmed a été limitée aux trois dernières années, vu la quantité de publications sur les statines. Cependant, à partir des listes de références des publications sélectionnées, des publications plus anciennes ont été incluses lorsqu'elles étaient pertinentes.

La stratégie de recherche suivante a été utilisée :

```
((("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR statin*[tiab] OR "reductase inhibitor*" [tiab] OR Simvastatin[Mesh] OR Simvastatin[tiab] OR Atorvastatin[tiab] OR Rosuvastatin[tiab] OR Pravastatin[Mesh] OR Pravastatin[tiab] OR Fluvastatin[tiab] OR ezetimibe[Supplementary Concept] OR ezetimibe[tiab]) AND ("2009/12"[PDat] : "2013/12/31"[PDat])) OR ((fibrate*[tiab] OR fibric acids[Mesh] OR fibric acid*[tiab] OR Clofibrac acid[Mesh] OR Clofibrac acid[tiab] OR clofibrate[tiab] OR fenofibrate[MH] OR fenofibrate[tiab] OR bezafibrate[Mesh] OR bezafibrate[tiab]) AND ("2010/05"[PDat] : "2013/12/31"[PDat])) OR ((ezetimibe[Supplementary Concept] OR ezetimibe[tiab] OR fibrates[tiab] OR fibric acids[Mesh] OR fibric acid*[tiab] OR Clofibrac acid[Mesh] OR Clofibrac acid[tiab] OR clofibrate[tiab] OR fenofibrate[MH] OR fenofibrate[tiab] OR bezafibrate[Mesh] OR bezafibrate[tiab]) AND ("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR statin*[tiab] OR "reductase inhibitor*" [tiab] OR Simvastatin[Mesh] OR Simvastatin[tiab] OR Atorvastatin[tiab] OR Rosuvastatin[tiab] OR Pravastatin[Mesh] OR Pravastatin[tiab] OR Fluvastatin[tiab]) AND ("2008/8"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]))) AND (((("Cardiovascular Diseases/blood"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/mortality"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Primary Prevention"[Mesh] OR "Secondary Prevention"[Mesh] OR "Stroke/prevention and control"[Mesh]) AND (mortality[tiab] OR death[tiab] OR cardiovascular[tiab] OR MI[tiab] OR myocardial infarct*[tiab] OR coronary[tiab] OR "vascular event"[tiab] OR stroke[tiab])) OR ((mortality[tiab] OR death[tiab] OR cardiovascular[tiab] OR MI[tiab] OR myocardial infarct*[tiab] OR coronary[tiab] OR "vascular event"[tiab] OR stroke[tiab]) AND ("2013/05"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]))) AND (((systematic[sb] OR medline[TIAB]) NOT (renal[ti] OR "chronic kidney"[ti] OR endothel*[ti] OR valv*[ti])) OR ((randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial) NOT (renal[ti] OR endothel*[ti] OR valv*[ti] OR niacin[ti] OR resin*[ti] OR cholestyramin*[ti] OR omega-3[ti] OR "chronic kidney"[ti])) NOT (animals[Mesh] NOT humans[Mesh])) OR
```

("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR statin\*[tiab] OR "Simvastatin/adverse effects"[Mesh] OR Simvastatin [tiab] OR Atorvastatin [tiab] OR Rosuvastatin [tiab] OR "Pravastatin/adverse effects"[Mesh]OR Pravastatin [tiab] OR Fluvastatin [tiab] OR ezetimibe[Supplementary Concept] OR ezetimibe [tiab] OR fibrate\* [tiab] OR "fibric acids/adverse effects"[Mesh] OR fibric acid\*[tiab] ) AND (Cohort[TIAB] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ( ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR (diabetes[TIAB] AND ("type II"[TIAB] OR "type 2"[TIAB]))) AND ("2012"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((cognit\*[TIAB] OR Alzheimer\*[TIAB] OR dementia[TIAB] OR "Dementia"[Mesh]) AND ("2012"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((cancer [TIAB] OR "Neoplasms"[Mesh]) AND ("2011"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((cataract[TIAB] OR "Cataract"[Mesh]) AND ("2011"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((muscle\*[TIAB] OR "Myalgia"[Mesh] OR "Musculoskeletal Pain"[Mesh] OR "Myositis"[Mesh] OR "Rhabdomyolysis"[Mesh] OR Myopathy[TIAB]OR Myalgia [TIAB] OR myositis [TIAB] OR Rhabdomyolysis [TIAB] OR Tendinitis [TIAB] OR Muscle weakness [TIAB]) AND ("2011"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((mortality[TIAB] OR "mortality"[MeSH Terms]) AND ("2011"[PDat] : "2013"[PDat])) )

#### **Résultats de la recherche:**

1911 articles après élimination des doubles

187 articles en texte intégral évalués

112 articles en texte intégral exclus

76 articles inclus

Une liste des publications exclues après lecture du texte intégral est disponible dans l'annexe 1.

### 1.3 Procédure de sélection

Nous avons appliqué les critères d'inclusion suivants lors de la sélection des *méta-analyses* et des *synthèses méthodiques(systematic reviews) pertinentes*:

- concordance entre la question abordée dans la publication et la problématique de notre recherche dans la littérature
- stratégie de recherche systématique
- rapport systématique des résultats
- inclusion d'études randomisées et contrôlées
- mention de critères de jugement cliniquement pertinents

Les critères d'inclusion pour les *études randomisées contrôlées* (RCTs) sont mentionnés plus haut dans le §1 avec mention des interventions, critères de jugement et d'étude pertinents.

Deux chercheurs ont effectué la sélection des références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences ont été résolues en consensus après discussion. Nous avons effectué une première sélection des références sur base du titre et de l'abstract. Lorsque le titre ou l'abstract ne donnait pas une réponse suffisamment concluante sur l'inclusion, nous avons recherché et analysé la publication.

Diverses publications ont été exclues pour des raisons pratiques:

- les publications non disponibles en bibliothèque en Belgique
- les publications dans des langues autres que Néerlandais, Français, Allemand et Anglais. .

## 1.4 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Afin d'évaluer la qualité des preuves disponibles, nous avons utilisé le système GRADE. Dans d'autres systèmes qui attribuent des « niveaux de preuves », les méta-analyses sont souvent perçues comme le plus haut niveau de preuve. Par contre, GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans la méta-analyse n'a pas d'importance pour la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Cela signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement à travers toutes les études.

Le système GRADE<sup>3,4,5</sup> évalue les points suivants :

|                           |                         |     |   |
|---------------------------|-------------------------|-----|---|
| <b>Study design</b>       |                         | + 4 | RCT   |
|                           |                         | + 2 | Observational   |
|                           |                         | + 1 | Expert opinion  |
| <b>Study quality</b>      |                         | - 1 | Serious limitation to study quality                     |
|                           |                         | - 2 | Very serious limitation to study quality                |
| <b>Consistency*</b>       |                         | - 1 | Important inconsistency                                 |
| <b>Directness**</b>       |                         | - 1 | Some uncertainty about directness                       |
|                           |                         | - 2 | Major uncertainty about directness                      |
| <b>Imprecision***</b>     |                         | - 1 | Imprecise or sparse data                                |
| <b>Publication bias</b>   |                         | - 1 | High probability of publication bias                    |
| For observational studies | Evidence of association | + 1 | Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)       |
|                           |                         | + 2 | Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)  |
|                           | Dose response gradient  | + 1 | Evidence of a dose response gradient (+1)               |
|                           | Confounders             | + 1 | All plausible confounders would have reduced the effect |
| SUM                       |                         | 4   | HIGH quality of evidence                                |
|                           |                         | 3   | MODERATE quality of evidence                            |
|                           |                         | 2   | LOW quality of evidence                                 |
|                           |                         | 1   | VERY LOW quality of evidence                            |

\* **Consistency** refers to the similarity of estimates of effect across studies. If there is important unexplained inconsistency in the results, our confidence in the estimate of effect for that outcome decreases. Differences in the direction of effect, the size of the differences in effect, and the significance of the differences guide the (inevitably somewhat arbitrary) decision about whether important inconsistency exists.

\*\* **Directness**: there are two types of indirectness of evidence. The first occurs when considering, for example, use of one of two active drugs. Although randomised comparisons of the drugs may be unavailable, randomised trials may have compared one drug with placebo and the other with placebo. Such trials allow indirect comparisons of the magnitude of effect of both drugs. Such evidence is of lower quality than would be provided by head to head comparisons of the drugs. The second type of indirectness of evidence includes differences between the population, intervention, comparator to the intervention, and outcome of interest, and those included in the relevant studies.

\*\*\***Imprecision**: When studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals, a guideline panel will judge the quality of the evidence to be lower.

Dans cette recherche de la littérature, l’item « publication bias » et les items spécialement prévus pour les études d’observation (voir tableau ci-dessus) ne sont pas cotés. Cette version adaptée du système GRADE évalue donc les points suivants:

|                      |     |  |
|----------------------|-----|--|
| <b>Study design</b>  | + 4 | RCT                                      |
| <b>Study quality</b> | - 1 | Serious limitation to study quality      |
|                      | - 2 | Very serious limitation to study quality |
| <b>Consistency</b>   | - 1 | Important inconsistency                  |
| <b>Directness</b>    | - 1 | Some uncertainty about directness        |
|                      | - 2 | Major uncertainty about directness       |
| <b>Imprecision</b>   | - 1 | Imprecise or sparse data                 |
| <b>SUM</b>           | 4   | HIGH quality of evidence                 |
|                      | 3   | MODERATE quality of evidence             |
|                      | 2   | LOW quality of evidence                  |
|                      | 1   | VERY LOW quality of evidence             |

Lors de l’évaluation des différents items, nous avons suivi la méthode de travail suivante:

### ***Study design***

Toutes les études de cette recherche de la littérature sont par définition des RCT (critères d’inclusion). « Study design » n’est donc pas repris séparément comme critère d’évaluation dans le rapport de synthèse pour cette raison.

### ***Study quality***

Pour évaluer la qualité méthodologique des RCT, nous avons pris en compte les critères suivants.

**Randomisation** : Si la méthode consistant à générer une séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créé par ordinateur, partie de pile ou face, etc...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, numéro d'hôpital etc.) ?

**Dissimulation de l’attribution**: Si la méthode d’attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale, etc.) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées, etc.) ?

**Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle ? Participants/personnel/évaluateurs

Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif, etc.) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo) ?

**Données manquantes pour les critères de jugement** :

Suivi, description des exclusions et abandons, ITT

**Notification sélective des critères de jugement**

Si une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée, la qualité des études incluses était évaluée. L’évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement la qualité des RCT inclus dans la méta-analyse/synthèse méthodique.

Application dans GRADE :

Des points étaient déduits si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque élevé de biais pour un critère de jugement spécifique.

Par exemple :

- La non-mise en aveugle des participants ne réduira pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement 'mortalité', mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif tel que la douleur ; dès lors, un point sera déduit pour le critère de jugement 'douleur'.
- Un suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais, de sorte qu'un point sera déduit dans un tel cas.

### **Consistency**

Une bonne « consistency » signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou convergent. S'il n'y a qu'une étude de disponible, « consistency » ne peut être évalué. Ceci est mentionné dans le rapport de synthèse comme « NA » (not applicable).

« Consistency » est apprécié par le groupe bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, on a pris en compte les critères suivants:

- Signification statistique
- Le sens de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte: si par exemple un effet statistiquement significatif est obtenu dans 3 études et est confirmé dans 2 autres études par un résultat dans le même sens mais non significatif statistiquement, alors ces résultats sont appelés « consistent ».
- Pertinence clinique: si par exemple 3 études trouvent une différence non significative et une 4<sup>e</sup> étude trouve un résultat statistiquement significatif, mais peu pertinent cliniquement, ces résultats sont appelés « *consistent* ».
- Pour les méta-analyses : hétérogénéité statistique démontrée

### **Directness**

Cela concerne le pouvoir de généraliser les données vers la population réelle (validité externe). Donc, des points peuvent être déduits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe contrôle ou les critères de jugement en question ne sont pas pertinents. Un point est également déduit en cas de comparaisons indirectes

### **Imprecision**

Si des synthèses méthodiques ou méta-analyses sont incluses, reprenant à leur tour des études comptant moins de 40 patients par bras d'étude (pour une étude de permutation : moins de 40 patients pour l'étude complète), 1 point est alors déduit pour cause « d'imprécision ».

Pour les méta-analyses et lorsqu'il n'y a qu'une seule étude : un point est déduit en cas de puissance insuffisante (dépend aussi de la taille de l'échantillon).

***Appliquer le système GRADE quand il y a beaucoup d'études pour un seul critère de jugement :***

Des points sont déduits uniquement si les erreurs méthodologiques influencent fortement le résultat. Si, par exemple, 1 étude de mauvaise qualité confirme les avis de 2 grandes études de bonne qualité, aucun point n'est déduit.

Pour davantage d'informations, veuillez consulter le site <http://www.gradeworkinggroup.org>

## 1.5 Résumé des résultats d'étude

Le rapport complet comprend par question de recherche :

- Les tableaux de preuves (en anglais) des synthèses méthodiques et/ou des RCTs sur lesquels se basent les réponses
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (en anglais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE

Le rapport de synthèse comprend par question de recherche :

- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (français / néerlandais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de la littérature et le comité de lecture du groupe bibliographique.

### Références

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. 2008;336:924-6.



## 2 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

### 2.1 Population de patients

#### 2.1.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des RCT sont extrêmement variés. Si certaines études incluent des participants sur base d'un certain taux de lipides, un large éventail d'autres critères d'inclusion est utilisé (p. ex. antécédent d'événement cardiovasculaire, hypertension, microalbuminurie, taux élevé d'hs-CRP,...).

Alors que certaines RCT incluent uniquement des patients n'ayant pas d'antécédents de maladies cardiovasculaires, d'autres RCT comportent uniquement des patients avec de tels antécédents, et d'autres encore ces deux types de patients. De même, certaines études intègrent uniquement des patients diabétiques tandis que d'autres les excluent, et d'autres études encore incluent à la fois des patients diabétiques et non-diabétiques. Entre les différentes études et au sein même des études, nous avons une population composée de patients présentant un risque initial très varié de maladie cardiovasculaire.

Cette situation complique l'interprétation des résultats dans la perspective de la pratique clinique, d'autant que la plupart de nos données émanent de méta-analyses. La majorité de ces méta-analyses ont regroupé des études très hétérogènes sur le plan clinique. Ceci pose un problème lorsque nous souhaitons évaluer l'efficacité d'une statine chez un patient individuel. (Voir également ci-dessous : pertinence clinique, nombre nécessaire à traiter (number needed to treat, ou NNT)).

Dans la pratique clinique, les modèles de prédiction de risque (p. ex. le modèle SCORE en Europe) sont utilisés pour prédire le risque de maladie cardiovasculaire chez un patient individuel et pour guider la décision d'entamer ou non un traitement. Quasi aucune étude n'inclut des patients sur la base d'un modèle de prédiction de risque de ce type.

#### 2.1.2 Prévention primaire ?

Plusieurs méta-analyses ont été publiées sur l'utilisation de statines en prévention primaire.

Ceci soulève certaines questions pour le clinicien. Comment la prévention primaire est-elle définie ?

Dans les méta-analyses sélectionnées, la définition repose généralement sur des éléments cliniques (pas d'antécédent de MCV clinique). Mais qu'en est-il des patients qui présentent une athérosclérose (p. ex. sténose asymptomatique de la carotide) aux techniques d'imagerie ?

La méta-analyse de Taylor en 2013 comprenait plusieurs études incluant des patients présentant des signes d'athérosclérose infra-clinique de la carotide. Elle englobait aussi des études menées auprès d'un faible nombre de patients présentant une MCV clinique.

La seule méta-analyse ayant exclu tous les patients présentant une MCV clinique est la méta-analyse de Ray, de 2010. Il est intéressant de noter que cette méta-analyse n'a pas montré d'effet statistiquement significatif pour les statines sur la mortalité toutes causes confondues.

### 2.1.3 Patients âgés

L'une des questions à examiner par le jury est l'utilisation de médicaments hypolipémiants chez les patients âgés.

Malheureusement, les données à cet égard sont relativement limitées. Les statines ont été étudiées chez une population relativement jeune (âge moyen inférieur à 60 ans dans la plupart des études).

Nous avons inclus 2 méta-analyses menées chez des patients âgés comprenant essentiellement des analyses de sous-groupes d'études plus grandes (âge moyen dans ces méta-analyses : +/- 73 ans en prévention primaire et +/- 70 ans en prévention secondaire).

Nous ne disposons pas de suffisamment de données chez les patients très âgés (>80 ans).

### 2.1.4 Période de pré-inclusion (run-in)

De nombreuses études utilisent une période de pré-inclusion : les patients candidats à l'inclusion dans une étude reçoivent un traitement par placebo (ou par statine dans d'autres études) durant un certain temps afin d'éliminer les participants qui présentent une mauvaise observance thérapeutique (compliance).

Les études contrôlées par placebo qui évaluent des statines incluent souvent une période de pré-inclusion avec placebo.

Les études qui comparent une statine à dose faible vs à dose élevée comportent parfois une période de pré-inclusion à base de statines. Dans ce cas (comme chez les patients ayant reçu des statines avant leur inclusion dans l'étude), il n'est pas possible d'évaluer les effets indésirables de façon fiable, car les patients ayant développé des effets indésirables ne seront probablement pas repris dans l'étude.

## 2.2 Comparaisons

Les études qui comparent une statine à dose élevée vs à dose faible (ou dose modérée) n'ont été menées qu'après de participants avec antécédents de maladie cardiovasculaire.

Chez les patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire, il n'est donc pas établi si une dose élevée de statine induit un quelconque bénéfice significatif en termes de risque cardiovasculaire et de mortalité.

De nombreuses études ont été consacrées aux traitements par statines. Nos données probantes étayant l'utilisation d'autres hypolipémiants, tels que les fibrates et l'ézétimibe, sont nettement plus limitées. Davantage d'études sont nécessaires pour établir le rôle de ces médicaments.

## 2.3 Critères d'évaluation

### 2.3.1 Effets indésirables

La déclaration des effets indésirables dans les études n'est pas très bonne. Les méta-analyses n'analysent pas toujours les effets indésirables. L'utilisation de périodes de pré-inclusion induit en outre un biais important.

## 2.4 Interprétation des résultats

### 2.4.1 Statistiquement significatif - cliniquement significatif

Le principal objectif d'une RCT est généralement d'établir si un traitement est statistiquement significativement plus efficace qu'un comparateur (placebo ou autre traitement).

Cependant, certaines différences peuvent être statistiquement significatives en raison d'une grande taille d'échantillon, alors que leur pertinence clinique reste limitée (Willenheimer 2001(1), Chevalier 2009(2)).

Si la réduction du risque absolu est très petite et que le nombre nécessaire à traiter est très élevé, il est peu probable que le traitement induira un résultat cliniquement significatif pour un patient individuel.

Il est difficile de définir la valeur seuil à partir de laquelle une pertinence clinique sera observée. Cela dépendra de la gravité de l'événement prévenu, et doit être mis en balance avec les risques/effets indésirables liés au traitement. Une évaluation du rapport bénéfices/risques inclura une évaluation de l'ampleur de l'effet du traitement, de ses effets indésirables, des coûts du traitement (et des choix de la société) ; elle impliquera également le concept de médicalisation d'une population en relativement bonne santé. Nombre de ces facteurs ne sont pas bien étudiés ou sont difficiles à quantifier.

D'autres facteurs contribuant à l'estimation de la pertinence clinique d'un traitement concernent l'applicabilité générale des résultats de l'étude (Willenheimer 2001(1), Chevalier 2009(2)) :

- La population de l'étude représente-t-elle le patient individuel que nous souhaitons traiter ?
- Une étude d'une durée de plusieurs années peut-elle refléter de manière appropriée l'utilisation à vie d'un médicament ?
- L'observance thérapeutique au sein de la population générale est-elle comparable à celle observée au sein de l'étude ?

### 2.4.2 Number needed to treat ?

Le nombre nécessaire à traiter (number needed to treat, ou NNT) est le nombre de patients qu'il faut traiter pour prévenir l'apparition d'un événement supplémentaire. Il s'agit traditionnellement d'une manière de présenter les résultats d'une étude unique, car ce nombre est influencé par le risque initial des patients inclus et par la durée de l'intervention.

Les NNT sont parfois rapportés pour les méta-analyses. Ces NNT sont à interpréter avec prudence, car ils ne sont pas très fiables.

Marx 2003(3) formule le problème comme suit : « Les NNT déduits des méta-analyses sont influencés par les variations au niveau des différences de risque entre les études, ainsi que par les taux d'événements initiaux observés dans les groupes témoins des études contrôlées randomisées. Les estimations sommaires des NNT présupposent des différences de risque constantes entre les études, une hypothèse problématique en raison de la variation inévitable des taux d'événements initiaux entre les études, des différences au niveau des critères examinés, des effets des tendances séculaires sur le risque de la maladie et des différences au niveau des contextes cliniques et des durées de suivi (c'est-à-dire l'horizon temporel). Dans la prévention primaire des maladies chroniques telles que la maladie cardiovasculaire, l'effet des tendances temporelles devient perceptible. »

Comme nous savons que les méta-analyses sur les statines regroupent des études caractérisées par un risque initial très différent, il serait sans doute plus prudent d'examiner les NNT mis en évidence pour les études individuelles (Voir aussi appendix 2)..

### **2.4.3 Études observationnelles**

Pour les effets indésirables, nous avons incorporé les résultats émanant d'études observationnelles. Une étude observationnelle n'est pas en mesure de prouver un lien de causalité : elle peut seulement établir une association entre l'utilisation d'un médicament et un résultat spécifique. La qualité des preuves dans l'approche GRADE pour les études observationnelles est FAIBLE par défaut, bien que le niveau de qualité puisse être augmenté ou diminué en fonction de certaines règles.

## 3 Guides de pratique

### 3.1 Critères pour la sélection des guides de pratique

Afin d'être inclus, le guide de pratique devait être récent (pas plus de 5 ans) et devait rapporter des niveaux de preuve et/ou des niveaux de recommandation.

Les guides de pratique suivants remplissaient ces critères :

### 3.2 Guides de pratique sélectionnés

#### 3.2.1 Dyslipidémie

|              |  |
|--------------|--|
| ESC-EAS 2011 | <p>European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society guidelines for the management of dyslipidaemias</p> <p>Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ECS/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-1818.<br/>doi:10.1093/eurheartj/ehr158<br/><a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org">http://eurheartj.oxfordjournals.org</a></p>   |
| AACE 2012    | <p>American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and atherosclerosis</p> <p>Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al. Lipid and atherosclerosis guidelines. Endocrine Practice 2012; 18 (1): 1-78.</p>  |
| ESC 2013     | <p>Chapter 6.4. Prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes and dyslipidaemia</p> <p>ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD (European Association for the Study of Diabetes)<br/>Eur Heart J 2013 Advance Access published August 30, 2013<br/>doi:10.1093/eurheartj/eh108<br/><a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org">http://eurheartj.oxfordjournals.org</a></p> |
| UMHS 2012    | <p>Screening and management of lipids, guidelines for clinical care by University of Michigan Health System</p> <p>Original: 2009, minor revisions in 2011 and 2012</p> <p>Barrie WE, Van Harrison R, Khanderia UB et al. Screening and management of lipids. UMHS Lipid Therapy Guideline update, November 2012: 1-16.</p>  |
| CCS 2013     | <p>Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult</p> <p>Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et al. 2012 Update of the Canadian</p>   |

|                 |   |
|-----------------|---|
|                 | Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2013; 29: 151–167.   |
| ACC AHA 2013 bc | <p>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</p> <p>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. <i>Circulation</i>. 2013;00:000–000.</p> <p><a href="http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation">http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation</a></p> |

### 3.2.2 Prévention cardiovasculaire

|                   |  |
|-------------------|--|
| ESC 2012          | <p>European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice</p> <p>Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). <i>Eur Heart J</i> 2012;33:1635-1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092</p>   |
| NICE 2010         | <p>Prevention of cardiovascular disease (NICE public health guidance 25) Issued June 2010</p> <p>National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of cardiovascular disease. NICE Clinical Guideline PH25. Issue date: June 2010</p> <p><a href="http://guidance.nice.org.uk/PH25">http://guidance.nice.org.uk/PH25</a></p>   |
| ACC AHA 2013 cvr  | <p>Guideline on the assessment of cardiovascular risk</p> <p>Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i>. 2013;00:000–000.</p> <p><a href="http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation">http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation</a></p> |
| Domus Medica 2007 | <p>Globaal cardiovasculair risicobeheer</p> <p>Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede praktijkvoering Domus Medica. <i>Huisarts Nu</i> 2007;36:339-69.</p> <p><a href="http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/cardiovasculair-horizontaalmenu-381.html">http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/cardiovasculair-horizontaalmenu-381.html</a></p>  |

### 3.2.3 Mode de vie

|  |   |
|--|---|
| ACC AHA<br>2013<br>Lifestyle<br>Management | Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines<br><br>Eckel RH, Jakicic JM, Ard, JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2013;00:000–000.<br><br><a href="http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437740.48606.d1.citation">http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437740.48606.d1.citation</a> |
|--|---|

### 3.3 Résumé des guides de pratique

Voir 'systematic literature review: full report'

### 3.4 Conclusions fondées sur les guides de pratique

#### 3.4.1 Évaluation du risque cardiovasculaire et traitement

Pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, chaque recommandation préconise un système spécifique, souvent adapté au risque de la population locale. C'est ainsi qu'on utilise le système SCORE en Europe (ESC 2011 et ESC 2012), les scores de risque basés sur Framingham dans les régions anglophones, et un nouveau modèle proposé par l'ACC AHA 2013. Étant donné les différences, ces scores seront commentés individuellement ci-dessous.

| ESC-EAS 2011       |  |
|--------------------|--|
| Qui dépister ?     | <p>Hommes adultes <math>\geq 40</math> ans et femmes <math>\geq 50</math> ans ou postménopausées, en particulier en présence de facteurs de risque :</p> <p>=&gt; recherche des facteurs de risque + profil lipidique</p> <p>En outre, tous les patients présentant des signes d'athérosclérose (quel que soit le lit vasculaire touché) sont considérés comme étant à haut risque, quel que soit leur âge :</p> <p>=&gt; profil lipidique</p> <p>Patients demandeurs<br/>Patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque<br/>Les patients socialement défavorisés nécessitent une attention particulière (ESC 2012)</p>  |
| Labo ?             | <p>CT pour l'évaluation du risque via SCORE</p> <p>LDL-C : analyse lipidique de base pour le dépistage et l'évaluation du risque</p> <p>TG pour des informations complémentaires</p> <p>Le HDL-C est un puissant facteur de risque et est recommandé pour l'évaluation du risque</p> <p>C non-HDL : marqueur alternatif</p> <p>Autres : marqueurs alternatifs, utiles dans des cas spécifiques</p>   |
| Comment dépister ? | <p>a) Évaluation a priori</p> <p>Risque très élevé à élevé : AVC connu, diabète de type II ou diabète de type I avec micro-albuminurie, degré très élevé de facteurs individuels, néphropathie chronique</p> <p>Chez tous les autres patients, le risque cardiovasculaire global doit être évalué via <b>SCORE</b>.</p> <p>b) Stratification complémentaire du risque (ESC 2011)</p> <p><b>Risque très élevé :</b> SCORE &gt; 10 % à 10 ans<br/>MCV documentée, IM, SCA, revascularisation coronaire, AVC ischémique, artériopathie périphérique<br/>Diabète de type II, diabète de type I avec lésions organiques<br/>Néphropathies chroniques avec GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p><b>Cible :</b> LDL-C &lt; 70 mg/dl et/ou réduction de 50 % du LDL-C</p> <p><b>Risque élevé :</b> SCORE 5 à 10 % à 10 ans<br/>Facteurs de risque individuels très marqués (p. ex. dyslipidémie familiale, hypertension)</p> |



|  |  |
|--|--|
|  | <p>sévère)<br/> <b>Cible</b> : LDL-C &lt; 100 mg/dl<br/> <b>Risque modéré</b> : SCORE &gt; 1 % et &lt; 5 % à 10 ans<br/> (à moduler en fonction d'une obésité éventuelle, de l'exercice physique, d'une prédisposition familiale...)<br/> <b>Cible</b> : LDL-C &lt; 115 mg/dl<br/> <b>Risque faible</b> : SCORE &lt; 1 %</p> <p>Stratification du risque (ESC 2012) :</p> <p><b>Risque très élevé</b> : MCV établie, infarctus myocardique, SCA, revascularisation coronaire et autres revascularisations artérielles, AVC ischémique, artériopathie périphérique<br/> Diabète avec un ou plusieurs facteurs de risque CV ou lésions organiques<br/> Néphropathie chronique sévère (GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<br/> SCORE ≥10 %<br/> <b>Cible</b> : LDL-C &lt; 70 mg/dl ou au moins 50 % de réduction du LDL-C<br/> <b>Risque élevé</b> : Facteurs individuels marqués (dyslipidémie familiale, hypertension sévère)<br/> Diabète sans facteurs de risque CV ou lésions organiques<br/> Néphropathies modérées (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).<br/> SCORE ≥5 % et &lt; 10 % à 10 ans<br/> <b>Cible</b> : LDL-C &lt; 100 mg/dl<br/> <b>Risque modéré</b> : SCORE ≥1 % et &lt; 5 % à 10 ans<br/> <b>Cible</b> : CT &lt; 190 mg/dl et LDL-C &lt; 115 mg/dl<br/> <b>Risque faible</b> : SCORE &lt; 1 % et pas de facteurs déplaçant le risque vers un risque modéré<br/> <b>Cible</b> : CT &lt; 190 mg/dl et LDL-C &lt; 115 mg/dl</p> |
|--|--|

| AACE 2012          |   |
|--------------------|---|
| Qui dépister ?     | <p>Adultes jeunes (hommes de 20-45 ans ; femmes de 20-55 ans) : recherche d'une dyslipidémie tous les 5 ans dans le cadre de l'évaluation du risque global</p> <p>Adultes d'âge moyen (hommes de 45-65 ans ; femmes de 55-65 ans) : recherche d'une dyslipidémie tous les 1 à 2 ans</p> <p>Sujets âgés (&gt; 65 ans) : recherche d'une dyslipidémie chaque année ; bilan lipidique complet en cas de facteurs de risque multiples pour les maladies coronariennes (CAD)</p> <p>Tous les patients présentant des antécédents familiaux de CAD prématurées : plus souvent</p> <p>Patients présentant des facteurs de risque pour les CAD : plus souvent</p> <p>Diabétiques : chaque année</p>   |
| Labo ?             | <p>Profil lipidique, c.-à-d. CT + LDL-C + TG + HDL-C, à jeun</p> <p>LDL-C : mesuré directement (non calculé), utile chez certains patients à risque</p> <p>HDL-C : à recommander, synergie avec d'autres facteurs de risque pour un risque accru de CAD s'il est bas ; s'il est élevé, réduction du risque</p> <p>C non-HDL : utile chez certains patients à risque</p> <p>TG : en tant que facteur de risque indépendant</p> <p>Apo B : à recommander chez les patients courant un risque de CAD, pour évaluer l'efficacité du traitement</p> <p>Autres : utiles dans des cas spécifiques</p>  |
| Comment dépister ? | <p>a) Facteurs de risque :</p> <p>Facteurs de risque majeurs : Âge avancé</p> <p>CT sérique élevé</p> <p>C non-HDL élevé</p> <p>LDL-C élevé</p> <p>CAD établies</p> <p>CAD dans la famille</p> <p>Hypertension</p> <p>Diabète</p> <p>Tabagisme</p> <p>Facteurs de risque additionnels : Obésité</p> <p>Antécédents familiaux</p> <p>Apo B élevée</p> <p>Élévation du nombre de particules de LDL</p> <p>LDL petites et denses</p> <p>Hypertriglycéridémie à jeun/postprandiale</p> <p>Syndrome des ovaires polykystiques</p> <p>Triade dyslipidémique</p> <p>Facteurs de risque non traditionnels : Marqueurs inflammatoires</p> <p>Protéine C-réactive ultrasensible [CRP]</p> <p>Phospholipase A2 associée aux lipoprotéines [Lp-PLA2] lipoprotéine [a]</p> <p>Hyperhomocystéinémie</p> <p>Hyperuricémie</p> <p>b) Déterminer le risque à 10 ans avec le <b>Framingham Risk Assessment Tool</b> ou <b>le Reynolds Risk Score</b> (meilleur chez les femmes)</p> <p>c) Risque lié aux lipides :</p> <p>Optimal/presque optimal – limite – risque élevé</p> <p>Si le HDL-C est &gt; 60 mg/dl, on peut enlever 1 facteur de risque du profil de risque global.</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <b>Cible :</b><br>de risque très élevé | CT < 200 mg/dl,<br>LDL-C < 100 mg/dl ou < 70 mg/dl en cas<br><br>HDL-C > 40 mg/dl<br>C non-HDL : 30 en plus du LDL-C cible<br>TG < 150 mg/dl<br>Apo B < 90 mg/dl en cas de risque de CAD ou < 80 mg/dl en cas de CAD établie |
|--|--|--|

| UMHS 2012          |   |
|--------------------|---|
| Qui dépister ?     | Hommes de 20-35 ans uniquement si risque accru de maladies coronariennes (CHD)<br>Hommes à partir de 35 ans<br>Femmes uniquement si risque accru de CHD<br>Répéter le dépistage tous les 5 ans en cas de normolipidémie<br>Patients atteints de CHD ou d'une autre affection vasculaire, de diabète ou ayant un score Framingham à 10 ans > 20 %  |
| Labo ?             | Prévention primaire : profil lipidique, de préférence à jeun<br>Prévention secondaire : profil lipidique complet  |
| Comment dépister ? | Prévention primaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Facteurs de risque :            Tabagisme<br/>     Hypertension<br/>     HDL-C bas<br/>     CHD prématurées dans la famille<br/>     Âge : hommes à partir de 45 ans, femmes à partir de 55 ans</li> <li>b) Utiliser le <b>Framingham Global Risk Score</b> à 10 ans</li> <li>c) Stratification du risque :<br/> <b>Risque faible – cible</b> : LDL-C &lt;160 mg/dl<br/> <b>Risque modéré – cible</b> : LDL-C &lt; 130 mg/dl<br/> <b>Risque modéré-élevé – cible</b> : LDL-C &lt; 100 mg/dl</li> </ul> Prévention secondaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Détermination du risque : Élevé    CHD sans risques majeurs<br/> Très élevé    CHD ou autre atteinte vasculaire athéroscléreuse, association avec un ou plusieurs facteurs de risque majeurs (diabète, tabagisme...) ou un syndrome coronarien aigu</li> <li>b) Stratification du risque :<br/> <b>Risque élevé – cible</b> : LDL-C &lt; 100 mg/dl<br/> <b>Risque très élevé – cible</b> : LDL-C substantiellement &lt; 100 mg/dl (option 70 mg/dl)</li> </ul> |

| CCS 2013           |   |
|--------------------|---|
| Qui dépister ?     | <p>Hommes &gt; 40 ans, femmes &gt; 50 ans ou postménopausées : tous les 3 à 5 ans<br/>Plus tôt chez les groupes ethniques courant un risque accru (Asie du Sud, « First Nations » ; remarque : il s'agit d'une recommandation canadienne)</p> <p>Tous les patients présentant des affections qui impliquent un risque (voir ci-dessous), quel que soit leur âge.<br/>Patients dont on peut escompter que leur statut de risque se soit modifié.</p> <p>Fréquence : en fonction du score Framingham :<br/>           &lt; 5 % =&gt; tous les 3 à 5 ans<br/>           &gt; 5 % =&gt; chaque année</p>  |
| Labo ?             | <p>LDL<br/>HDL<br/>TG<br/>non-HDL (sera calculé au départ du profil),<br/>glucose<br/>eGFR<br/>apoB (au lieu du profil lipidique standard) : facultatif<br/>rapport albumine/créatinine urinaire : facultatif (si eGFR &lt; 60, hypertension, diabète)</p>  |
| Comment dépister ? | <p>a) Facteurs de risque<br/>           Tabagisme<br/>           Diabète<br/>           Hypertension artérielle<br/>           Maladies cardiovasculaires prématurées dans la famille<br/>           Hyperlipidémie dans la famille<br/>           Dysfonction érectile<br/>           Néphropathies chroniques<br/>           Affections inflammatoires<br/>           Infection par le VIH<br/>           BPCO<br/>           Athérosclérose cliniquement démontrée ou anévrisme abdominal<br/>           Hyperlipidémie cliniquement manifeste<br/>           Obésité (IMC &gt; 27)</p> <p>b) Utiliser le <b>Framingham Global Risk Score</b> à 10 ans – calcul et discussion de « l'âge cardiovasculaire » avec le patient.</p> <p>c) Stratification du risque :</p> <p><b>Risque faible :</b> pas de composante à haut risque<br/>FRS &lt; 10 %<br/><b>Cible :</b> min. 50 % de réduction du LDL-C</p> <p><b>Risque intermédiaire :</b> pas de composante à haut risque<br/>FRS 10-19 %<br/><b>Cible :</b> LDL-C ≤ 2 mmol/l ou min. 50 % de réduction du LDL-C</p> <p><b>Risque élevé:</b> FRS ≥ 20 %<br/>           Atteinte vasculaire clinique<br/>           Anévrisme de l'aorte abdominale<br/>           Diabète et âge ≥ 40 ans, ou existant depuis &gt; 15 ans, chez un sujet de ≥ 30 ans, ou avec atteinte microvasculaire<br/>           Néphropathie chronique<br/>           Hypertension à haut risque</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <b>Cible</b> : LDL-C $\leq$ 2 mmol/l ou min. 50 % de réduction du LDL-C |
|--|---|

| ACC AHA 2013 bc    |   |
|--------------------|---|
| Qui dépister ?     | Voir ACC AHA 2013 cvr   |
| Labo ?             | Pas de recommandations spécifiques pour ou contre le LDL-C ou les cibles C non-HDL  |
| Comment dépister ? | <p>a) Voir aussi ACC AHA 2013 cvr</p> <p>b) Échelle : <b>Pooled Cohort Equations</b></p> <p>c) Stratification du risque : classification en 4 groupes :</p> <p>Avec ASCVD (événement cardiovasculaire athéroscléreux) clinique</p> <p>&lt; 75 ans =&gt; statine à dose élevée</p> <p>=&gt; <b>cible</b> : 50 % de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p>&gt; 75 ans =&gt; statine à dose modérée</p> <p>=&gt; <b>cible</b> : 30 à 50 % de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p>LDL-C &gt; 190 mg/dl</p> <p style="padding-left: 40px;">⇒ statine à dose élevée</p> <p style="padding-left: 40px;">⇒ <b>cible</b> : 50 % de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p>Diabétiques âgés de 40-75 ans avec LDL-C compris entre 70 et 189 mg/dl sans ASCVD clinique</p> <p style="padding-left: 40px;">⇒ statine à dose modérée</p> <p style="padding-left: 40px;">⇒ <b>cible</b> : 30 à 50 % de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p>Sans ASCVD clinique ou diabète, mais avec LDL-C compris entre 70 et 189 mg/dl et un risque d'ASCVD estimé à 10 ans &gt; 7,5 %</p> <p style="padding-left: 40px;">⇒ statine à dose modérée ou élevée</p> <p style="padding-left: 40px;">⇒ <b>cible</b> : 30 à <math>\geq</math>50 % de réduction par rapport au départ</p> <p>Remarque : la cible est définie en fonction des attentes, couplées à l'intensité du traitement par statine.</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>Statine à dose élevée</b> : <math>\geq</math>50 % de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> <p><b>Statine à dose modérée</b> : 30 à 50 % de réduction du LDL-C par rapport au départ</p> |

| ACC AHA 2013 cvr   |   |
|--------------------|---|
| Qui dépister ?     | Adultes de 20 à 79 ans, sans ASCVD : recherche des facteurs de risque traditionnels.<br>Fréquence : tous les 4 à 6 ans.<br>Adultes de 40 à 79 ans, sans ASCVD : estimation du risque d'ASCVD à 10 ans.<br>Fréquence : tous les 4 à 6 ans.<br>Adultes de 20 à 50 ans, sans ASCVD et avec un risque à 10 ans < 7,5 % : estimation du risque d'ASCVD à 30 ans.   |
| Labo ?             | Voir ACC AHA 2013 bc  |
| Comment dépister ? | <p>a) Facteurs pour la détermination du risque : Âge</p> <p>Sexe</p> <p>HDL-C</p> <p>Tension artérielle systolique</p> <p>Utilisation d'antihypertenseurs</p> <p>Diabète</p> <p>Tabagisme</p> <p><b>b) <u>Pooled Cohort Equations spécifiques du sexe</u></b></p> <p><a href="http://my.americanheart.org/cvriskcalculator">http://my.americanheart.org/cvriskcalculator</a> et</p> <p><a href="http://www.cardiosource.org/scienceand-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx">http://www.cardiosource.org/scienceand-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx</a>.</p> |

### 3.4.2 Traitement pharmacologique

Les statines constituent le premier choix dans toutes les recommandations. Les autres médicaments hypolipémiants administrés en monothérapie ne se voient attribuer qu'une place très limitée. Un traitement combiné est considéré comme une option par la plupart des recommandations, tout en admettant que les preuves sont limitées.

| <b>Comment traiter ? (traitement pharmacologique)</b>                        |  |
|--|--|
| ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; UMHS 2012 ; CCS 2013 ; ACC AHA 2013/bc ; ESC 2012 |  |
| Statines   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Premier choix : statine (toutes les recommandations)<br/>           → « à dose élevée ou à la dose maximale tolérée »</li> </ul> Plus amples spécifications dans 1 recommandation en prévention secondaire si :<br>< 75 ans + pas de contre-indications + pas de facteurs prédisposant aux effets indésirables<br>> 75 ans : étudier le rapport risques/bénéfices (à prendre en compte : effets indésirables, interactions, préférences du patient) et débiter une statine à dose modérée à élevée, pour autant que la tolérance soit bonne   |
| Autres hypolipémiants administrés en monothérapie (fibrates, ézétimibe)      | <u>ézétimibe :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas d'intolérance aux statines : ézétimibe (éventuellement + acide nicotinique ou résine échangeuse d'anions (ESC 2012))</li> <li>- pas d'ézétimibe en monothérapie (AACE 2012)</li> </ul> <u>fibrates :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypertriglycémie sévère : fibrates (AACE 2012)</li> </ul> <u>autres hypolipémiants en général :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- moins, voire peu de preuves étayant leur utilisation (UMHS 2012)</li> </ul>  |
| Traitement combiné   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si les cibles ne sont pas atteintes avec une statine seule (AACE 2012, ACC-AHA 2013, ESC 2012) : + non statine (ézétimibe ou autre) (ACC-AHA 2013, AACE 2012, ESC 2012). Fibrates seulement dans 1 recommandation (ACC-AHA 2013)</li> <li>- En cas de dyslipidémie mixte (AACE 2012)</li> <li>- Pas encore de preuve d'un impact positif plus important sur les critères d'évaluation par rapport aux statines seules (UMHS 2012)</li> <li>- Attention aux effets additifs sur le plan des effets indésirables : étudier le rapport risques/bénéfices</li> <li>- L'avantage est qu'on peut utiliser des doses moindres de la statine en cas de traitement combiné, avec moins de risques d'effets indésirables associés à la prise d'une statine à dose élevée</li> </ul> |

### 3.4.3 Monitoring des effets indésirables

Les recommandations sont assez unanimes quant au contrôle des enzymes hépatiques avant le début du traitement par statine, mais elles diffèrent sur le plan de l'intensité du suivi.

Le dosage de la CK avant le début du traitement n'est préconisé dans la plupart des recommandations qu'en cas de facteurs de risque pour une myopathie.

| <b>Monitoring des effets indésirables</b>             |   |
|---|---|
| ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; ACC AHA 2013/bc ; ESC 2012 |   |
| Enzymes hépatiques                                    | <p>- <u>Statine</u> :</p> <p><b>Début :</b><br/>Monitoring avant le début du traitement (ACC-AHA 2013, ESC 2011, AACE 2012)</p> <p><b>Ensuite :</b></p> <p>a) après 8-12 semaines (variation en fonction des recommandations) (ESC 2011, AACE 2012) (la plupart des troubles hépatiques surviennent dans les 3 mois suivant le début du traitement)</p> <p>b) dans 1 recommandation : pas de monitoring ultérieur nécessaire (ACC-AHA), sauf en cas de symptômes d'hépatotoxicité</p> <p><b>Par après :</b><br/>1-2 x/an (variation en fonction des recommandations) ou après chaque modification du traitement par statine (augmentation posologique, etc.) (ESC 2011, AACE 2012)</p> <p>En cas d'élévation des enzymes hépatiques : renforcer le monitoring</p> <p>a) &lt; 3 x LSN : contrôle des enzymes toutes les 4 à 6 semaines</p> <p>&gt; 3 x LSN : arrêt de la statine ou diminution de la dose et contrôle des enzymes au bout de 4 à 6 semaines ; une réinstaurer prudente est possible après la normalisation des paramètres</p> <p>b) &lt; 5 x LSN : monitoring tous les 6 mois</p> <p>- <u>Ézétimibe</u> :</p> <p>Monitoring avant le début du traitement (ACC-AHA 2013/bc)</p> <p>- <u>Fibrates</u> :</p> <p><b>Début :</b><br/>Monitoring avant le début du traitement (ESC 2011, AACE 2012)</p> <p><b>Ensuite :</b><br/>Après 8-12 semaines (variation en fonction des recommandations) (ESC 2011, AACE 2012) (la plupart des troubles hépatiques surviennent dans les 3 mois suivant le début du traitement)</p> <p><b>Par après :</b><br/>1-2 x/an (variation en fonction des recommandations) ou après chaque modification du traitement hypolipémiant (augmentation posologique, etc.) (AACE 2012, ESC 2011)</p> |
| CK  | <p>- <u>Statine</u> :</p> <p>Monitoring avant le début du traitement (ESC 2011) (si &gt; 5 x LSN : ne pas instaurer de statine) ;</p> <p>Monitoring avant le début du traitement uniquement si le patient court un risque accru de myopathie (ACC-AHA 2013/bc)</p> <p>Un contrôle de routine n'est pas nécessaire par la suite (ACC-AHA 2013, ESC 2011, AACE 2012), sauf en cas de myalgies</p> <p>En cas d'élévation de la CK (ESC 2011) :</p> <p>a) &gt; 5 x LSN : arrêt de la statine et contrôle de la CK toutes les 2 semaines + recherche de tous les autres motifs d'élévation de la CK ou de myopathie</p>  |



|                 |   |
|-----------------|---|
|                 | <p>b) &lt; 5 x LSN : sans douleurs musculaires : poursuite de la statine (envisager un contrôle) ;<br/>avec douleurs musculaires : suivi régulier des symptômes et de la CK</p>   |
| Fonction rénale | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Fénofibrate (ACC-AHA 2013/bc) :</u><br/>Monitoring de la fonction rénale avant le début du traitement<br/>Ensuite, monitoring au bout de 3 mois<br/>Par après, monitoring tous les 6 mois</li> </ul>  |
| Général         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Diabète</u> : recherche régulière d'un diabète de novo (ACC-AHA 2013/b)</li> <li>- <u>Fonctions cognitives</u> : en cas de confusion sous statines, il faut évaluer tant les causes de confusion liées aux statines que les autres causes (ACC-AHA 2013/bc)</li> <li>- <u>Recherche des interactions</u> (ACC-AHA 2013/bc) ; pour statine + fibrate : rechercher les interactions via le cytochrome P450 et contrôler le moment de prise (fibrate le matin et statine le soir, afin de limiter les pics de concentration et de réduire le risque de myopathie).</li> <li>- <u>Éducation du patient</u> en ce qui concerne les symptômes d'effets indésirables</li> <li>- <u>Évaluer systématiquement les effets indésirables</u></li> </ul> |

### 3.4.4 Sujets âgés

L'âge est un facteur de risque non influençable pour les maladies cardiovasculaires.

Il existe peu de données issues d'études impliquant des sujets âgés (> 75 ou > 80 ans). D'après les recommandations, les sujets âgés souffrant d'une maladie cardiovasculaire existante peuvent tirer des bénéfices d'un traitement par statine. En prévention primaire, ceci est moins sûr. On préconise de tenir compte de tous les facteurs liés au patient, et de faire intervenir le jugement clinique.

| Sujets âgés  |
|--|
| ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; UMHS 2012 ; ACC AHA 2013/bc ; ESC 2012 ; ACC AHA2013/cvr  |
| <u>Évaluation du risque :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Les sujets âgés sont des patients à haut risque sur la base de leur âge (la principale composante du risque CV est l'âge, à appréhender comme « exposure time » aux facteurs de risque) (ESC 2011) ;</li></ul> Au-delà de 60 ans, les seuils thérapeutiques doivent devenir plus souples (ESC 2012), car le patient est déjà « à haut risque » purement sur la base de l'âge. Le médecin doit faire intervenir son jugement clinique dans sa décision d'instaurer ou non des hypolipémiants.<br>Quelle limite d'âge pour le dépistage ? Elle varie selon les recommandations : 65 ans, 75 ans, 60 ans, 79 ans. <ul style="list-style-type: none"><li>- &gt; 75 ans : il existe des preuves en faveur de la poursuite d'un traitement existant par statine. Beaucoup de données démontrent l'utilité des statines à dose modérée, peu de données au sujet de l'instauration de statines à dose élevée en prévention secondaire (ACC-AHA 2012/bc)</li><li>- &gt; 75 ans, en prévention primaire : peu de données disponibles : envisager tous les facteurs, tels que comorbidités, priorités de soins... (ACC-AHA 2013/b)</li></ul> Au-delà de 80 ans, peu de preuves disponibles => traiter en fonction du jugement clinique (ESC 2011)<br>Dépistage annuel (AACE 2012) |
| <u>Quel traitement pharmacologique ?</u> <p><b>Prévention secondaire</b> : statines, comme chez les patients plus jeunes (ESC 2011), on peut envisager un traitement agressif chez les sujets âgés à haut risque, en bonne santé, ayant un bon statut fonctionnel (ACC-AHA 2013/bc) ; après l'étude du rapport risques/bénéfices, on peut poursuivre une statine à dose modérée si elle est bien tolérée – il y a peu de preuves en faveur de l'instauration d'un traitement par statine</p> <p><b>Prévention primaire</b> : les statines peuvent être envisagées, surtout en présence de facteurs de risque autres que l'âge (ESC 2011) ; pas de preuves étayant ceci.</p> <u>Quelles précautions ?</u> <p>Débuter avec une dose faible et l'augmenter progressivement (modification de la pharmacocinétique due à l'âge) ; diminuer la dose chez les sujets âgés (ESC 2011)<br/>Dose de statine moindre chez les sujets âgés (UMHS 2012)<br/>Même cibles thérapeutiques que chez les autres patients (ESC 2011)<br/>Plus grande vigilance quant aux myopathies et à l'élévation de la CK ; &gt; 75 ans : risque accru d'effets indésirables.</p>   |

### 3.4.5 Patients souffrant d'insuffisance rénale chronique

Dans la plupart des recommandations, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est mentionnée comme un facteur de risque de maladies cardiovasculaires (MCV). Certaines recommandations considèrent automatiquement l'IRC comme un « risque élevé » pour le développement de maladies cardiovasculaires.

#### **Insuffisance rénale chronique**

ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; ESC 2013 ; UMHS 2012 ; CCS 2013 ; ACC AHA 2013/bc ; ESC 2012 ; ACC AHA2013/cvr

##### Évaluation du risque :

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC – GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) courent automatiquement un risque cardiovasculaire élevé à très élevé (dans la plupart des recommandations) et ils doivent faire l'objet d'une recherche de dyslipidémie (ESC 2011, CCS 2012).

##### Cibles thérapeutiques :

Le LDL-C est la cible primaire ; le C non-HDL peut être considéré comme une cible thérapeutique secondaire ; le LDL cible doit être adapté au degré d'insuffisance rénale (ESC 2012)

Pour les patients courant un risque très élevé : le LDL cible est < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) et/ou il faut obtenir au moins 50 % de réduction du LDL si la cible thérapeutique n'est pas atteinte.

##### Quel traitement pharmacologique ?

- Envisager un traitement hypolipémiant, étant donné le risque CV élevé (ESC 2011)
- LDL cible en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale (ACC-AHA 2013/bc)
- Statines (pour limiter quelque peu la perte de fonction rénale, et en raison de leur effet bénéfique sur la protéinurie pathologique) (dans la plupart des recommandations)
- Éventuellement statines en traitement combiné pour atteindre un LDL-C < 1,8 mmol/l. Le fénofibrate est a) déconseillé si l'eGFR est < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, b) administré à une dose maximale de 54 mg/j si l'eGFR est entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et c) arrêté si l'eGFR chute en dessous de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durant le traitement (ACC-AHA 2013/b)

##### Quelles précautions ?

Diminution de la dose de statines (dose élevée → dose modérée) (étant donné la prédisposition aux effets indésirables)

### 3.4.6 Diabète de type 2

Le risque cardiovasculaire des diabétiques est considéré comme élevé à très élevé.

Les cibles pour le LDL-C ou l'intensité du traitement par statine dépendent des facteurs de risque additionnels.

| <b>Diabétiques</b>   |
|--|
| ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; ESC 2013 ; UMHS 2012 ; CCS 2013 ; ACC AHA 2013/bc ; ESC 2012 ; ACC AHA2013/cvr  |
| <p><u>Évaluation du risque :</u><br/>Tous les patients souffrant de diabète de type 2 sont considérés comme des patients courant un risque élevé à très élevé ; les patients souffrant de diabète de type 1 et de micro-albuminurie sont considérés comme des patients courant un risque élevé à très élevé (ESC 2011, ESC 2013)<br/>Ou<br/>Diabétiques &gt; 40 ans/diabétiques dont la maladie évolue depuis au moins 15 ans/diabétiques ayant une atteinte microvasculaire/diabétiques âgés de 40-75 ans : risque élevé (sur une échelle de 3 degrés : faible-intermédiaire-élevé) (CCS 2013)<br/>Ou<br/>Diabétiques (type 1, type 2) ayant 1 ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et/ou une lésion d'un organe cible : risque très élevé (ACC-AHA 2013/bc)<br/>Diabétiques (type 1, type 2) sans facteurs de risque cardiovasculaire et/ou lésions d'un organe cible : risque élevé (ACC-AHA 2013/bc)</p> <p>On recommande de vérifier (annuellement) le profil lipidique (AACE)</p> <p><u>Marqueurs de dépistage :</u><br/>Le dosage direct du LDL-C est recommandé (AACE 2012)<br/>Le C non-HDL, l'apolipoprotéine B sont des marqueurs alternatifs (AACE 2012)<br/>Les marqueurs secondaires (apo B) sont recommandés (ESC 2011)</p> <p><u>Cibles thérapeutiques :</u><br/>Le C non-HDL doit être considéré comme une cible thérapeutique secondaire (ESC 2011, ESC 2013)<br/>Le dosage complémentaire de l'apo B (ou du rapport apo B/apo AI) est recommandé chez les diabétiques de type 2 (ESC 2011, AACE 2012)</p> <p>Chez les diabétiques de type 1, en présence d'une micro-albuminurie et d'une atteinte rénale, une réduction de 30 % du LDL-C au moyen de statines (ou éventuellement d'un traitement combiné) est recommandée, quel que soit le taux initial de LDL-C (ESC 2011)<br/>Chez les diabétiques de type 2 souffrant de maladies cardiovasculaires (MCV) chroniques ou d'insuffisance rénale chronique (IRC), et chez les patients indemnes de MCV, mais âgés de plus de 40 ans et qui courent un ou plusieurs risques additionnels de MCV ou présentant des marqueurs de lésions des organes cibles :</p> <p>a) cible primaire : LDL-C &lt; 1,8 mmol/l (&lt; 70 mg/dl) (ESC 2011) ou &gt; 50 % de réduction du LDL-C (ESC 2013)<br/>b) éventuellement cibles secondaires : C non-HDL &lt; 2,6 mmol/l (&lt; 100 mg/dl)(ESC 2013) <i>et apo B &lt; 80 mg/dl (ESC 2011)</i></p> <p>Chez les diabétiques de type 2 (sans risque CV supplémentaire et sans lésions d'organes cibles) :</p> <p>a) cible primaire : LDL-C &lt; 2,5 mmol/l (&lt; 100 mg/dl)<br/>b) éventuellement cibles secondaires : C non-HDL &lt; 3,3 mmol/l (130 mg/dl)(ESC 2013) <i>et apo B &lt; 100 mg/dl (ESC 2011)</i></p> |

Ou

Patients diabétiques : apo B < 90 mg/dl

Patients diabétiques présentant 1 ou plusieurs facteurs de risque additionnels : apo B < 80 mg/dl (AACE 2012)

Ou

Diabétiques sans risques cardiovasculaires additionnels et < 40 ans : un traitement (par statine) peut être différé (rapport coûts/bénéfices marginal) (UMHS 2012)

Ou

Prévention primaire en cas de diabète et de LDL-C compris entre 70-189 mg/dl

- Statine à dose modérée chez les adultes de 40-75 ans
- Statine à dose élevée chez les adultes de 40-75 ans si le risque d'ASCVD estimé à 10 ans est  $\geq 7,5\%$
- Si < 40 ou > 75 ans : étudier le rapport risques/bénéfices

(Prévention secondaire ou LDL-C  $\geq 190$  mg/dl : statine à dose élevée (ACC-AHA 2013/bc)

#### Quel traitement pharmacologique ?

Diabétiques de type 2 : statine

L'intensification du traitement par statine doit être envisagée avant de passer à un traitement combinant une statine + de l'ézétimibe (ESC 2013)

Un traitement combiné est recommandé si une monothérapie ne permet pas d'atteindre les cibles thérapeutiques

#### Quelles précautions ?

Rechercher une détérioration du contrôle glycémique.

### 3.4.7 Cibles thérapeutiques et suivi de l'effet hypolipémiant

En fonction de la recommandation, on opte pour les cibles relatives au LDL-C (ou parfois également au CT et à d'autres cibles secondaires).

Quelques recommandations récentes parlent davantage de l'intensité du traitement par statine (couplé à un % escompté de diminution du LDL-C).

Le suivi de l'effet hypolipémiant est recommandé de manière générale, mais sa fréquence varie en fonction des recommandations.

| Cibles, suivi de l'effet  |  |
|---|--|
| ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; UMHS 2012 ; CCS 2013 ; ACC AHA 2013 ; ESC 2012 |  |
| Quelle cible choisir ?  | Voir point 1 pour le choix des cibles dans les différentes recommandations   |
| À quelle cible tendre ?   | Voir point 1 pour les cibles dans les différentes recommandations  |
| Fréquence du suivi ?  | <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Début</b> : 2 x avant le début du traitement, à intervalles de 1 à 2 semaines</li><li>- <b>Ensuite</b> : toutes les 6-8 semaines/4-12 semaines (variation en fonction des recommandations) après le début du traitement et jusqu'à l'atteinte de la cible (dans la plupart des recommandations)</li><li>- <b>Par après</b> : une fois la cible atteinte : tous les 6-12 mois/tous les 3 à 12 mois</li></ul> |

### 3.4.8 Accompagnement du patient

Chaque recommandation insiste sur l'importance de la modification du mode de vie (alimentation, exercice physique, arrêt du tabac). La communication avec le patient et un plan de suivi et de traitement bien établi sont considérés comme importants.

| Suivi du traitement instauré, comprenant une attention particulière vis-à-vis de la compliance thérapeutique, du monitoring, de l'accompagnement du patient |  |
|---|--|
| ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; UMHS 2012 ; CCS 2013 ; ACC AHA 2013 ; ESC 2012   |  |
| Mode de vie   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Alimentation saine (limitation des graisses saturées et plus précisément des acides gras <i>trans</i>, limitation des apports de sucre et de sel (y compris les boissons sucrées), fruits et légumes en quantités suffisantes, huiles de poisson, noix et aliments riches en fibres et apports caloriques adéquats)</li><li>- Exercice physique</li><li>- Arrêt du tabac</li></ul> |
| Adhérence et compliance   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Mode de vie : bonne relation, communication et planning (ESC 2011)</li><li>- Compliance thérapeutique médicamenteuse : schéma simple, individualisé en fonction du patient, communication, interventions comportementales (ESC 2011)</li><li>- Prise en charge programmatique (infirmiers/ères, groupes d'entraide) (ESC 2012)</li></ul>   |

## **4 Résumé des résultats: Efficacité des statines**





## 4.1 Statine versus placebo

### 4.1.1 CTT 2012 méta-analyse sur des données de patients individuels

#### **Statine ou statine à forte dose vs placebo ou statine à faible dose.: Cholesterol Treatment Trialist**

Les résultats suivants émanent d'une méta-analyse reposant sur des données de patients individuels incluant toutes les études publiées ou menées après 1995. Les études incluses comparent une statine par rapport à un placebo ou une statine à forte dose par rapport à une statine à faible dose.

La description de la stratégie de recherche ne précise pas le mode de recherche appliqué pour trouver, dans la littérature, toutes les études admissibles.

Les auteurs (Cholesterol Treatment Trialists : CTT) ont précédemment publié des travaux reposant sur la même méthodologie.

Les critères d'évaluation sont rapportés pour la population globale, ainsi que pour des sous-groupes basés sur le risque à 5 ans, évalué à l'inclusion, d'un (premier) événement vasculaire majeur (EVM ; événements vasculaires majeurs = événements coronariens majeurs, accidents vasculaires cérébraux ou revascularisations coronaires).

La raison pour laquelle les revascularisations coronaires ont été incluses dans cette définition n'est pas claire. Cinq catégories de risque ont été définies : risque <5% ; risque ≥5% à <10% ; risque ≥10% à <20% ; risque ≥20% à <30% et risque ≥30% de développer un événement vasculaire majeur au cours des 5 prochaines années.

Afin de calculer pour chaque patient individuel ce risque d'EVM à 5 ans, les auteurs ont développé une méthode de calcul statistique basée sur le nombre d'événements dans le groupe contrôle des études, sur les caractéristiques de base du patient et sur le facteur 'temps'.

En vue de contrôler la précision de ce modèle de calcul, ils ont comparé le nombre d'EVM estimés au nombre d'EVM observés dans les différentes études. Il en ressort que leur modèle prédit adéquatement les EVM.

L'analyse de sous-groupes selon les divers risques d'EVM n'avait pas été mentionnée dans le protocole original du CTT. Raison pour laquelle il est sans doute prudent de considérer ces résultats comme générant une hypothèse.

Les auteurs ont rapporté tous les critères d'évaluation ajustés pour une réponse LDL sélectionnée comme étant une réduction de 1 mmol/l. Ceci complique l'interprétation. Tous les patients repris dans les études incluses n'ont pas nécessairement atteint cette réduction de 1 mmol/l (en particulier dans les études comparant la dose élevée à la faible dose).

De plus, il est impossible de prédire la diminution du LDL sous l'effet du traitement par statine chez un patient donné.

Malheureusement, la majorité des analyses rapportées concernent à la fois les études contrôlées par placebo et les études comparant une statine à forte et à faible dose. Cette situation limite notre interprétation des résultats.

Ce n'est que dans les annexes que nous trouvons des analyses séparées pour les 22 études contrôlées par placebo et pour les 5 études comparant une dose élevée avec une faible dose.

Dans leur publication antérieure, les auteurs avaient bien rapporté de façon séparée les études contrôlées par placebo et les études comparant une dose élevée à une dose faible, et ce, pour tous les critères d'évaluation ; ils avaient également rapporté les risques relatifs non ajustés ainsi que le risque relatif par mmol/l de diminution du LDL-C. Il s'agissait là d'une approche nettement préférable.

Dans la mesure du possible, nous avons choisi de rapporter les résultats des analyses séparées pour la comparaison contre placebo. Pour les critères d'évaluation pour lesquels ces données ne sont pas disponibles,

nous rapporterons les résultats de l'analyse combinée (études contrôlées par placebo combinées aux études comparant une dose élevée à une dose faible de statine).

### 4.1.1.1 Statine versus placebo

| <b>Statin versus placebo in an overall population and in subgroups according to baseline risk</b>   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012(4)  |   |  |  |
| <b>Outcomes</b>   | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b><br>RR (CI) per 1.0 mmol/L reduction<br>in LDL   | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b> |
| <b>Major vascular event:</b> major coronary events (ie, non-fatal myocardial infarction or coronary death), strokes, or coronary revascularisations | 134 537<br>(22 studies)                           | HR= <b>0.80 (0.78 – 0.82)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br><br><b>SS in all 5-y MVE risk category subgroups</b>                           | <i>Not applied</i>                     |
| <b>Major coronary event:</b> non-fatal myocardial infarction or coronary death  | 134 537<br>(22 studies)                           | HR= <b>0.76 (0.73 – 0.79)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br><br><b>SS in all 5-y MVE risk category subgroups</b>                           | <i>Not applied</i>                     |
| <b>Any stroke</b>   | 134 537<br>(22 studies)                           | <b>0.85 (0.81 – 0.90)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br><br><b>SS in these subgroups:</b><br>≥5% to <10% MVE risk<br>≥10% to <20% MVE risk | <i>Not applied</i>                     |

#### Statine vs placebo

Les données de patients individuels émanant de 22 études ont été incluses.

Une réduction statistiquement significative\* des événements vasculaires majeurs a été observée dans la population sous statine, en comparaison avec le placebo. Cette réduction est statistiquement significative pour tous les groupes de risque.

*GRADE: not applied*

Une réduction statistiquement significative\* des événements coronariens majeurs a été observée dans la population sous statine, en comparaison avec le placebo. Cette réduction est statistiquement significative pour tous les groupes de risque.

*GRADE: not applied*

Une réduction statistiquement significative\* du nombre total d'AVC a été observée dans la population sous statine, en comparaison avec le placebo. Toutefois, cette réduction n'est PAS significative dans les sous-groupes avec stratification du risque < 5% et ≥20%.

*GRADE: not applied*

Les CTT n'ont pas fourni d'informations sur les effets indésirables fréquents.

\* par réduction de 1,0 mmol/l du LDL-cholestérol

#### 4.1.1.2 Statine ou statine à forte dose vs placebo ou statine à faible dose

| <b>Statin versus placebo or higher dose statin versus lower dose in an overall population and in subgroups according to baseline risk or according to previous vascular disease</b> |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012(4)  |   |  |  |
| <b>Outcomes</b>   | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b><br>RR (CI) per 1·0 mmol/L reduction in LDL  | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b> |
| <b>All-cause mortality</b>  | 174149<br>(27 studies)                            | <p><u>Overall</u><br/>HR= <b>0.91 (0.88 – 0.93)</b><br/><b>SS in favour of statin</b></p> <p><u>5y-MVE risk subgroups</u><br/><b>SS in risk groups ≥10% to &lt;20%;</b><br/><b>≥20% to &lt;30%; ≥30%</b></p> <p><u>Patients without vascular disease:</u><br/><b>HR= 0.91 (0.85 – 0.97)</b><br/><b>SS in favour of statin</b><br/><b>SS in MVE-risk group ≥5% to &lt;10%</b></p> <p><u>Participants with vascular disease:</u><br/><b>0.90 (0.87 – 0.93)</b><br/><b>SS in favour of statin</b><br/><b>SS in MVE-risk group ≥20% to &lt;30%; ≥30%</b></p> | <i>Not applied</i>                     |
| <b>Any vascular death</b>   | 174149<br>(27 studies)                            | <p><u>Overall</u><br/>HR= <b>0.88 (0.84–0.91)</b><br/><b>SS in favour of statin</b></p> <p><u>5y-MVE risk subgroups</u><br/><b>SS in risk groups ≥10% to &lt;20%;</b><br/><b>≥20% to &lt;30%; ≥30%</b></p> <p><u>Patients without vascular disease:</u><br/><b>HR= 0.85 (0.77–0.95)</b><br/><b>SS in favour of statin</b><br/>NS in all 5y-MVE subgroups</p> <p><u>Participants with vascular disease:</u><br/><b>HR=0.88 (0.84–0.92)</b><br/><b>SS in favour of statin</b><br/><b>SS in MVE-risk group ≥20% to &lt;30%; ≥30%</b></p>                    | <i>Not applied</i>                     |

Statine vs placebo, ou statine à forte dose vs statine à faible dose.

Les données de patients individuels émanant de 27 études ont été incluses.

Une réduction statistiquement significative\* de la mortalité toutes causes confondues a été observée avec le traitement par statine par rapport aux traitements par placebo ou par statine à faible dose. Une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues est également observée dans les 3 catégories à plus haut risque d'EVM, mais pas dans les 2 catégories de risque les plus faibles d'EVM.

Chez les patients sans maladie vasculaire, la mortalité toutes causes confondues est aussi significativement plus faible sous traitement par statine par rapport aux traitements par placebo ou par statine à faible dose. Lorsque cette population est divisée en sous-groupes en fonction du risque d'EVM à 5 ans, une différence statistiquement significative n'est observée que dans la catégorie de risque comprise entre  $\geq 5\%$  et  $< 10\%$ .

Chez les patients atteints d'une maladie vasculaire, la mortalité toutes causes confondues est significativement plus faible sous traitement par statine par rapport aux traitements par placebo ou par statine à faible dose. Lorsque cette population est divisée en sous-groupes en fonction du risque d'EVM à 5 ans, une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues n'est observée que dans les 2 groupes ayant le risque le plus élevé.

*GRADE: not applied*

On observe une réduction statistiquement significative\* de la mortalité vasculaire sous traitement par statine par rapport au placebo ou au traitement par statine à faible dose dans la population globale de l'étude. Une réduction statistiquement significative de la mortalité vasculaire est également observée dans les 3 catégories à plus haut risque d'EVM, mais pas dans les 2 catégories de risque les plus faibles d'EVM.

Chez les patients sans maladie vasculaire, la mortalité vasculaire est aussi significativement plus faible sous traitement par statine que sous placebo ou sous traitement par statine à faible dose. Lorsque cette population est divisée en sous-groupes en fonction du risque d'EVM à 5 ans, aucune différence statistiquement significative des taux de mortalité toutes causes confondues n'est observée dans aucun groupe de risque.

Chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire, la mortalité vasculaire est significativement plus faible sous traitement par statine que sous placebo ou sous traitement par statine à faible dose. Lorsque cette population est divisée en sous-groupes en fonction du risque d'EVM à 5 ans, une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues n'est observée que dans les 2 groupes ayant le risque le plus élevé.

*GRADE: not applied*

*\* par réduction de 1,0 mmol/l du LDL-cholestérol*



## 4.1.2 Statine versus placebo en prévention primaire

### 4.1.2.1 Taylor 2013. Statines versus placebo ou traitement habituel en prévention primaire

| <b>Statin versus placebo or usual care in patients without a history of cardiovascular disease</b> |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Bibliography: Meta-analysis: Taylor 2013(5)  |   |   |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>   |
| <b>All-cause mortality</b>   | 48060<br>(13 studies)<br>1.9y-5.2y                | <b>OR: 0.86 [95%CI 0.79 to 0.94]</b><br><b>SS in favour of statins</b><br><b>Estimated NNT for 5y: 96 [95%CI 64 to 244]</b> | <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b><br>Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in<br>Consistency:OK<br>Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability<br>Imprecision:OK |
| <b>Fatal CVD events</b>  | 34012<br>(5 studies)<br>1.9y-5y                   | <b>RR: 0.83 (95% CI 0.72 to 0.96)</b><br><b>SS in favour of statins</b>   | <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b><br>Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in<br>Consistency:OK<br>Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability<br>Imprecision:OK |
| <b>Total CVD events</b>  | 23805<br>(9 studies)<br>3y-5.3y                   | <b>RR: 0.75 (95% CI 0.70 to 0.81)</b><br><b>SS in favour of statins</b>   | <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b><br>Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in<br>Consistency:OK<br>Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability<br>Imprecision:OK |
| <b>Total CHD events</b>  | 48049<br>(14 studies)<br>1.9y-5y                  | <b>RR: 0.73 (95% CI 0.67 to 0.80)</b><br><b>SS in favour of statins</b><br><b>Estimated NNT for 5y: 56 (95%CI 46 to 75)</b> | <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b><br>Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in<br>Consistency:OK<br>Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability<br>Imprecision:OK |
| <b>Total stroke events</b>   | 40295<br>(10 studies)<br>1.9y-5y                  | <b>RR: 0.78 (95%CI 0.68 to 0.89)</b><br><b>SS in favour of statins</b>  | <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b><br>Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in<br>Consistency:OK<br>Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability<br>Imprecision:OK |
| <b>Haemorrhagic stroke</b>   | 25634<br>(2 studies)<br>1.9y-5y                   | OR= 0.97 (0.54-1.75)<br>NS  | <b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b><br>Study quality:-1 incomplete reporting<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 varying populations<br>Imprecision: OK  |

|                               |                                   |   |  |
|-------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| <b>Cancer</b>                 | 38739<br>(11 studies)<br>1.9y-5y  | RR: 1.01 (95%CI 0.93 to 1.10)<br>NS               | ⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 for reporting issues<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 varying populations<br>Imprecision: OK            |
| <b>Myalgia or muscle pain</b> | 37938<br>(9 studies)<br>1.9y-4.9y | RR: 1.03 (95%CI 0.97 to 1.09)<br>NS               | ⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 for run in and reporting issues<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 varying populations<br>Imprecision: OK |
| <b>Rhabdomyolysis</b>         | 38468<br>(6 studies)<br>1.9y-5.2y | RR: 1.00 (95%CI 0.23 to 4.38)<br>NS               | ⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 for run in and reporting issues<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 varying populations<br>Imprecision: OK |
| <b>New onset diabetes</b>     | 24407<br>(2 studies)<br>1.9y-2.8y | <b>RR: 1.18 (95%CI 1.01 to 1.39)</b><br><b>SS</b> | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality:-1 for premature stopping<br>Consistency: OK<br>Directness:OK<br>Imprecision: OK                         |

Cette revue systématique Cochrane avec méta-analyse a comparé des statines au placebo en prévention primaire, à savoir chez des patients n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire. Des études incluant ≤ 10% de patients avec antécédents de maladies cardiovasculaires ont cependant également été incluses. Les populations des études incluses étaient hétérogènes : 14 études incluaient des populations spécifiques (diabétiques, personnes présentant une hypertension, une hyperlipidémie ou une microalbuminurie). Par conséquent, les populations incluses pouvaient avoir un risque de maladie cardiovasculaire considérablement différent à l'entrée dans l'étude. La durée des études incluses variait entre 1 et 5,3 ans .

Un NNT pour 5 ans de traitement a été rapporté pour la mortalité toutes causes confondues et pour le nombre total d'événements de maladie coronarienne (MC). Le mode de calcul de ce NNT n'est pas clairement établi.

Dans cette population, la mortalité toutes causes confondues et les événements de type MC fatal sont significativement plus bas sous statines que sous placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le nombre total d'événements de MCV, le nombre total d'événements de MC et le nombre total d'AVC sont également réduits sous statines par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

L'analyse combinée de deux études ne met pas en évidence de différence statistiquement significative au niveau du risque d'AVC hémorragique.

*GRADE: LOW quality of evidence*



Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les statines et le placebo en termes d'incidence de cancer, de myalgies ou douleurs musculaires et de rhabdomyolyse. Toutefois, toutes les études n'ont pas rapporté correctement les effets indésirables. Certaines études ont mis en place une période de pré-inclusion sous placebo, excluant les patients qui n'observaient pas le traitement.

Il est impossible de réaliser une estimation fiable des effets indésirables.

*GRADE: LOW quality of evidence*

L'analyse combinée de deux études a mis en évidence un risque accru de diabète *de novo* sous statines par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence (voir aussi chapitre Sécurité)*



#### 4.1.2.2 *Autres méta-analyses en prévention primaire*

Ces dernières années, plusieurs auteurs ont publié une méta-analyse sur les statines vs placebo en prévention primaire. Nous avons choisi de ne présenter que les deux publications les plus récentes. Nous décrivons brièvement trois autres méta-analyses ci-dessous.

Brugts 2009(6) ont recherché des études cliniques randomisées avec des statines vs contrôle ou placebo chez des patients sans maladie cardiovasculaire établie, mais avec des facteurs de risque cardiovasculaires. Pour être incluses, les études doivent compter au moins 80% de patients sans affection cardiovasculaire ou rapporter séparément les données des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire. Pour ce faire, les auteurs initiaux ont été contactés afin d'obtenir les éventuelles données non publiées. Le diabète n'était pas un critère d'exclusion. Le suivi devait avoir une durée d'au moins 1 an et la morbidité et/ou mortalité cardiovasculaires devaient être les critères d'évaluation primaires. Dix études comptant un total de 70.388 participants ont été incluses. Le suivi était en moyenne de 4,1 ans. Ces études ont montré une diminution significative du nombre d'événements coronariens (OR: 0,70; 95%CI 0,61-0,81) et cérébrovasculaires (OR: 0,81; 95% CI 0,71-0,93) graves et de la mortalité totale (OR: 0,88; 95%CI 0,81-0,96). versus placebo. Les résultats étaient les mêmes lorsque les trois essais avec un petit nombre de patients atteints d'une affection cardiovasculaire connue étaient retirés de l'analyse.

Les auteurs ont conclu que l'utilisation de statines chez des personnes qui n'ont pas de maladie cardiovasculaire, mais qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaires, est associée à une diminution significative de la mortalité et à une diminution importante de la morbidité cardiovasculaire. Ils font néanmoins remarquer que, malgré le fait qu'il s'agissait en grande partie d'études en prévention primaire, les patients présentaient clairement un risque cardiovasculaire accru, comme en témoignent l'incidence annuelle d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals (respectivement 1,1 et 0,6 %), plus élevée que prévu, et une mortalité annuelle de 1,4 %. Ces chiffres ne diffèrent pas beaucoup de ceux dans certaines études de prévention secondaire.

Tonelli 2011(7) ont inclus des études contrôlées et randomisées avec des statines chez des personnes présentant un risque cardiovasculaire faible (défini comme un risque de mortalité cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal sur 10 ans de moins de 20 %, calculé sur base d'une extrapolation du risque observé dans les groupes témoins de chaque étude) avec un suivi d'au moins 6 mois. Les données provenant d'études dans une population mixte (prévention primaire et secondaire) ont été incluses si le risque à 10 ans était inférieur à 20 % dans le groupe témoin. Les études réalisées spécifiquement chez des patients diabétiques ont été exclues, mais en revanche, les études chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou souffrant d'insuffisance rénale chronique ont été incluses. Les critères d'évaluation étaient la morbidité cardiovasculaire et la mortalité cardiovasculaire et totale.

Ils ont ainsi identifié 23 études avec un total de 79.495 participants et un suivi de 2 ans en moyenne. Le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal s'élevait à 6 % en moyenne. Des différences significatives entre les statines et le placebo ont été montrées en termes de mortalité totale (RR 0.90; 95% CI 0,84-0,97) et de morbidité coronaire et cardiovasculaire (et quelques autres critères d'évaluation cardiaque) (RR événements coronaires majeurs 0,63; 95% CI 0,50-0,79), RR événements cérébrovasculaires majeurs 0,83; 95% CI 0,74-0,93). Le NST pour éviter un décès supplémentaire s'élevait à 239 (le nombre nécessaire à traiter était calculé sur base du risque poolé dans les groupes de contrôle de toutes les études incluses. La durée du traitement sur laquelle

il se rapporte, semble donc être la durée moyenne des études incluses: 2 ans en moyenne (variant de 0. à 5.3 ans).

Des analyses de sous-groupes n'ont montré aucune différence pertinente entre les statines dites à forte (high-potency) et à faible (low-potency) puissance.

La conclusion des auteurs est qu'aussi bien les statines à forte puissance que celles à faible puissance sont efficaces pour la prévention de décès et d'affections cardiovasculaires chez des personnes présentant un risque à 10 ans de décès d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal, dont la plupart n'avaient pas de maladie cardiovasculaire ou de diabète, avec des NST élevés.

Ray 2010(8) ont également recherché des études randomisées avec des statines vs placebo ou contrôle chez des patients sans maladie cardiovasculaire établie. Ils se sont uniquement concentrés sur la mortalité totale comme critère d'évaluation primaire. Ils ont aussi demandé et obtenu des données non publiées. Les études dont on ne pouvait pas distinguer les patients en prévention primaire de ceux en prévention secondaire ont été exclues. Le diabète n'était pas un critère d'exclusion.

Ils ont inclus en grande partie les mêmes études que Brugts et coll., mais ont pu obtenir plus de données non publiées, et ainsi inclure 11 études avec un total de 65.229 patients. Le suivi était en moyenne de 3,7 ans. En termes de mortalité totale, les études ont montré une différence à la limite de la signification statistique (RR 0.91; 95%CI 0.83-1.01), entre une statine et un placebo/contrôle, ce qui amène les auteurs à conclure que les statines n'influencent pas la mortalité totale en prévention primaire.

Les auteurs affirment que l'exclusion minutieuse des personnes atteintes d'une affection cardiovasculaire des différentes populations d'étude explique la différence entre leurs résultats et ceux de Brugts et coll. Ils soulignent également la grande différence en termes de diminution du taux de mortalité entre la méta-analyse et la grande étude JUPITER (qui a fourni plus d'un quart des patients dans cette méta-analyse), qui a été interrompue prématurément. Les auteurs suspectent que la diminution de la mortalité dans l'étude JUPITER (20 % après 1,9 ans suivi) est surestimée et la conséquence de l'arrêt prématuré de cette étude.

### 4.1.3 Statine versus placebo chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT

| <b>Statin vs placebo in patients with a history of stroke or TIA</b> |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Bibliography: Meta-analysis: Manktelow Bradley 2009(9)               |   |   |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>   |
| <b>All-cause mortality</b>   | 4731<br>(1 study)<br>median 4.9y                  | OR=1.03 (95% CI 0.84, 1.25)<br>NS                                   | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality: OK<br>Consistency: NA<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK                        |
| <b>All ischaemic or haemorrhagic stroke</b>                          | 9224<br>(5 studies)<br>median +/-5y               | OR=0.88 (95% CI 0.77, 1.00)<br>p = 0.05                             | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality: OK<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK                        |
| <b>Ischaemic stroke</b>  | 8011<br>(2 studies)<br>5y                         | <b>OR=0.78 (95% CI 0.67, 0.92)</b><br><b>SS in favor of statins</b> | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality: OK<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK                        |
| <b>haemorrhagic stroke</b>   | 8011<br>(2 studies)<br>5y                         | <b>OR=1.72 (95% CI 1.20, 2.46)</b><br><b>SS in favor of placebo</b> | ⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b><br>Study quality: OK<br>Consistency: -1 see chapter safety<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK |
| <b>Serious vascular events</b>                                       | 8463<br>(3 studies)<br>5y                         | <b>OR=0.74 (95% CI 0.67, 0.82)</b><br><b>SS in favor of statins</b> | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality: OK<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK                        |

Une revue systématique Cochrane avec méta-analyse a comparé des statines à un placebo chez des patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT. Dans la plupart des études, un âge limite était imposé : les patients étaient inclus jusqu'à l'âge de 75 ou de 80 ans.

Chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la mortalité toutes causes confondues entre le traitement par statines et le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

La différence entre le traitement par statines et le placebo pour tous les AVC ischémiques ou hémorragiques présente une signification statistique limite.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par statines induit un plus faible risque d'AVC ischémique que le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par statines induit un risque plus élevé d'AVC hémorragique que le placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par statines est associé à un plus faible risque d'événements vasculaires sévères que le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Aucune information n'a été fournie concernant les (autres) effets indésirables.

#### 4.1.4 Statine versus placebo chez des patients ayant des antécédents de maladie coronarienne

| <b>Statin versus placebo in patients with coronary heart disease</b> |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Bibliography: Meta-analysis Ward 2007(10)                            |   |   |   |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>  |
| <b>All-cause mortality</b>   | 22686<br>(11 studies)<br>6m-med 6.1y              | <b>RR: 0.80 (95% CI 0.71 to 0.89)</b><br><b>SS in favour of statins</b> | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: unclear random and allocation concealment in half the trials, Run-in<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK |
| <b>CVD mortality</b>   | 18819<br>(6 studies)<br>1y-med 6.1y               | <b>RR: 0.75 (95% CI 0.68 to 0.83)</b><br><b>SS in favour of statins</b> | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: unclear random and allocation concealment in half the trials, Run-in<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK |
| <b>Non-fatal MI</b>  | 14180<br>(10 studies)<br>1y-med 6.1y              | <b>RR: 0.69 (95% CI 0.59 to 0.79)</b><br><b>SS in favour of statins</b> | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: unclear random and allocation concealment in half the trials, Run-in<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK |
| <b>Non-fatal stroke</b>  | 13581<br>(3 studies)<br>3y- med 6.1y              | <b>RR: 0.72 (95% CI 0.53 to 0.97)</b><br><b>SS in favour of statins</b> | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: unclear random and allocation concealment in 2/3 trials<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK              |
| <b>New or worsening intermittent claudication</b>                    | 4444<br>(1 study)<br>7.4y                         | <b>RR: 0.64 (95% CI 0.46 to 0.91)</b><br><b>SS in favour of statins</b> | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality: OK<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK   |

Une revue systématique avec méta-analyse a comparé des statines à un placebo chez des patients présentant une maladie coronarienne à l'entrée de l'étude. L'âge moyen des patients inclus variait entre 49 et 62 ans. La durée de suivi oscillait entre 6 mois (1 étude) et 7,4 ans. La qualité des études incluses était hétérogène : dans la moitié des études, le masquage de l'allocation ou la randomisation était inadéquat (ou pas clair).

Chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne, les statines réduisent de façon significative la mortalité toutes causes confondues et la mortalité par maladie cardiovasculaire.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'AVC non fatal est réduit avec les statines, comparé au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Dans cette population, les statines réduisent le risque d'apparition ou d'aggravation d'une claudication intermittente par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*



#### 4.1.5 Statine versus placebo chez des patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée

| <b>Statin versus placebo in elderly subjects without established cardiovascular disease</b> |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Bibliography: Savarese 2013(11)   |   |   |   |
| <b>Outcomes</b>   | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence (GRADE)*</b>   |
| <b>All-cause death</b>  | 21435<br>(7 studies)<br>1y-5.2y                   | RR: 0.94 (95% CI 0.86 to 1.04)<br>NS  | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:OK<br>Directness:OK<br>Imprecision:OK   |
| <b>Cardiovascular death</b>   | 13914<br>(5 studies)<br>1.9y-5.2y                 | RR: 0.91 (95% CI 0.69 to 1.20)<br>NS  | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:OK<br>Directness:OK<br>Imprecision:OK   |
| <b>Myocardial infarction</b>  | 15929<br>(5 studies)<br>1.9y-5.2y                 | <b>RR: 0.61 (95% CI 0.44 to 0.85)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br>ICR:<br>Placebo: 3.7/100<br>Statin: 2.2/100 (95% CI 1.6 to 3.1) | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:OK<br>Directness:OK<br>Imprecision:OK   |
| <b>Stroke</b>   | 16322<br>(5 studies)<br>1.9y-5y                   | <b>RR: 0.76 (95% CI 0.63 to 0.94)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br>ICR:<br>Placebo: 3.6/100<br>Statin: 2.7/100 (95% CI 2.2 to 3.3) | ⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:OK<br>Directness:OK<br>Imprecision:OK   |
| <b>New cancer onset</b>   | 11556<br>(3 studies)<br>1.9y-5.2y                 | RR: 0.99 (95% CI 0.85 to 1.15)<br>NS  | ⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:OK<br>Directness:- duration somewhat short for this outcome<br>Imprecision:OK |

\*GRADE as reported by Savarese 2013. New Cancer onset downgraded by farmaka to be consistent with total body of evidence regarding cancer risk.

Il s'agit d'une méta-analyse de RCT correctement réalisée, comparant une statine à un placebo chez des patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée. L'âge moyen des sujets inclus était de 73 +/- 2,9 ans. La durée moyenne du suivi était de 3,5 +/- 1,5 ans.

Les auteurs ont utilisé la méthodologie GRADE pour évaluer la qualité des preuves.

Chez les patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée, on n'observe aucune différence statistiquement significative au niveau des décès toutes causes confondues entre la statine et le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Chez les patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée, aucune différence statistiquement significative n'est relevée au niveau de la mortalité cardiovasculaire entre la statine et le placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Dans cette population, le traitement par statine réduit le risque d'infarctus du myocarde (RR: 0.61 (95% CI 0.44 to 0.85)).

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Dans cette population, le traitement par statine réduit également le risque d'accident vasculaire cérébral (RR : 0,76 (IC à 95% 0,63 à 0,94)).

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Chez les patients âgés sans maladie cardiovasculaire avérée, aucune différence statistiquement significative n'est observée au niveau de l'apparition de nouveaux cancers entre le traitement par statine et le placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### 4.1.6 Statine versus placebo chez des patients âgés ayant des antécédents de maladie coronarienne

| <b>Statin versus placebo in elderly patients with documented coronary heart disease</b> |   |   |  |
|---|---|---|--|
| Bibliography: Afilalo 2013(12)  |   |   |  |
| <b>Outcomes</b>   | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>   |
| <b>All-cause mortality</b>  | 19569<br>(9 studies)                              | <b>RR= 0.78 (95% CrI 0.65 to 0.89)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br><br>The posterior median estimate of the number need to treat was 28 | <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b><br>Study quality: -1 unclear allocation concealment and randomization in 4/9 trials, unsprespecified subgroups in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK |
| <b>Coronary heart disease mortality</b>   | 19569<br>(9 studies)                              | <b>RR= 0.70 (95%CrI 0.53 to 0.83)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br><br>The posterior median estimate of the number need to treat was 34  | <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b><br>Study quality: -1 unclear allocation concealment and randomization in 4/9 trials, unsprespecified subgroups in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK |
| <b>Nonfatal myocardial infarction</b>   | 8872<br>(8 studies)                               | <b>RR= 0.74 (95%CrI 0.60 to 0.89)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br><br>The posterior median estimate of the number need to treat was 38  | <b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b><br>Study quality: -1 unclear allocation concealment and randomization in 4/8 trials, unsprespecified subgroups in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK |
| <b>Stroke</b>   | 17421<br>(5 studies)                              | <b>RR= 0.75 (95%CrI 0.56 to 0.94)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br><br>The posterior median estimate of the number need to treat was 58  | <b>⊕⊕⊕⊕ HIGH</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:OK<br>Directness:OK<br>Imprecision:OK  |

Cette méta-analyse a examiné l'effet d'une statine par rapport à l'effet d'un placebo chez des patients âgés présentant une maladie coronarienne avérée. La méta-analyse incluait des données issues de 9 RCT. L'âge variait entre 65 et 82 ans. Toutefois, l'âge moyen de cette population âgée figurant dans les études incluses était relativement bas : toutes les études ont rapporté un âge moyen de 70 ans ou moins, à l'exception d'une étude (PROSPER 2002), dans laquelle l'âge moyen était de 75 ans. Nous ne disposons pas de suffisamment de données concernant les patients très âgés (> 80 ans).

La durée moyenne pondérée du suivi était de 4,9 ans.

Chez les patients âgés atteints d'une maladie coronarienne avérée, les statines réduisent la mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo (RR=0,78 ; ICr à 95% 0,65 à 0,89).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Dans cette population, les statines réduisent aussi le risque de décès par maladie coronarienne.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Chez les patients âgés atteints d'une maladie coronarienne avérée, les statines réduisent le risque d'infarctus du myocarde non fatal.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les statines réduisent également le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients âgés présentant une maladie coronarienne avérée.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

#### 4.1.7 Mortalité toutes causes confondues dans les études observationnelles

Nous avons trouvé plusieurs études de cohorte rendant compte de la mortalité toutes causes confondues chez les utilisateurs vs non-utilisateurs de statines.

##### **Syndrome coronarien aigu**

Dans une étude de cohorte prospective (Allonen 2012(13)), 1969 patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu ont été suivis pendant une durée médiane de 23 mois après leur sortie de l'hôpital. La non-utilisation de la statine prescrite a été associée à un taux de mortalité plus élevé par rapport à l'utilisation régulière de la statine (HR : 2,70 ; IC 95 % 1,49 – 4,90). Aucune correction n'a été effectuée pour d'importants facteurs de confusion (p. ex. tabagisme, situation socio-économique...). D'autres facteurs pronostiques peuvent être liés à la non-observance.

##### **Intervention coronarienne percutanée (ICP)**

Dans une étude de cohorte prospective (Eindhoven 2012(14)), 5647 patients ayant subi une ICP ont été suivis pendant une durée médiane de 5 ans. L'utilisation de statines a été associée à un moindre risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à la non-utilisation (11 % vs 28 % ; HR : 0,49 ; IC 95 % 0,40 – 0,59).

##### **Accident vasculaire cérébral**

- Dans une étude de cohorte prospective (Makihara 2013(15)), 2822 patients ayant eu un tout premier AVC ischémique ont été suivis pendant une durée médiane de 2 ans. L'utilisation de statines (définie comme le traitement par statines à la sortie de l'hôpital) a été associée à un moindre risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à la non-utilisation de statines (patients à qui le médecin n'avait pas prescrit de statines à la sortie de l'hôpital) (HR : 0,67 ; IC 95 % 0,50 – 0,89).
- Dans une étude de cohorte prospective en population danoise (Palnum 2012(16)), 28 612 patients hospitalisés pour un AVC ont été suivis pendant une durée médiane de 2,7 ans. L'utilisation de statines a été associée à un moindre risque de mortalité par rapport à la non-utilisation de statines (HR : 0,45 ; IC 95 % 0,42 – 0,48).

##### **Population à haut risque**

Dans une étude de cohorte prospective latino-américaine (Cantu-Brito 2012(17)), 1816 patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ont été suivis pendant 4 ans. 87 % avaient une athéromatose symptomatique, 13 % cumulaient plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. L'utilisation de statines au début de l'étude a été associée à un risque réduit de mortalité toutes causes confondues à 4 ans par rapport à la non-utilisation de statines au début de l'étude (HR : 0,49 ; IC 95 % 0,36 – 0,68).

##### **Dyslipidémie**

- Dans une étude de cohorte prospective (Kokkinos 2013(18)) ayant suivi 10 043 vétérans de l'armée américaine souffrant de dyslipidémie pendant une durée médiane de 10 ans, l'utilisation de statines a été associée à un taux réduit de mortalité toutes causes confondues par rapport à la non-utilisation de statines (18,5 % vs 27,7 %,  $p < 0,0001$ ).

- Dans une étude de cohorte prospective (Lipworth 2013), 67 358 patients ayant eux-mêmes déclaré souffrir d'hypercholestérolémie ont été suivis pendant une durée médiane de 5,6 ans. L'utilisation de statines (auto-déclarée) y a été associée à un moindre risque de mortalité toutes causes confondues par rapport à la non-utilisation de statines (auto-déclarée), HR : 0,86 ; IC 95 % 0,77 – 0,95.

### **Méta-analyse d'études observationnelles et examen des biais**

Danaei 2012(19) a publié une méta-analyse d'études observationnelles sur l'utilisation de statines et la mortalité en prévention primaire et en prévention secondaire. Lors de l'analyse de 4 études portant sur des sujets souffrant d'une maladie cardiovasculaire et comparant les nouveaux utilisateurs aux non-utilisateurs d'une statine, le rapport de hasards (HR) multivarié ajusté poolé de décès était de 0,77 (IC 95 % 0,65 – 0,91) pour l'utilisation de statines. Le rapport de hasards (HR) était de 0,54 (IC 95 % 0,45 – 0,66) dans 13 études ayant comparé les sujets qui utilisaient déjà une statine avant l'étude aux non-utilisateurs.

En prévention primaire, le rapport de hasards (HR) poolé de 2 études observationnelles était de 0,80 (IC 95 % 0,63 – 1,02) pour les nouveaux utilisateurs par rapport aux non-utilisateurs. Les données issues des études portant sur des sujets qui utilisaient déjà une statine avant l'étude n'ont pas été mises en commun (données insuffisantes).

L'auteur souligne que l'inclusion de sujets qui utilisaient déjà une statine avant l'étude induit un biais.

### **Conclusion**

Dans les études observationnelles, l'utilisation de statines a été associée à un taux de mortalité réduit. L'amplitude de la diminution du risque ne peut être estimée de manière fiable étant donné la difficulté de corriger tous les facteurs de confusion. Il se peut que des facteurs pronostiques associés à la non-utilisation d'une statine aient également une influence sur la mortalité.

#### 4.1.8 Taux de mortalité en suivi ouvert

Plusieurs études contrôlées par placebo ont publié les résultats d'un suivi postérieur à l'étude. Après les études, l'utilisation de statines dans les bras de traitement s'est avérée similaire (là où les données sont disponibles).

Dans l'étude HPS(20), 20 536 patients à haut risque de critères vasculaire et non vasculaire ont été versés soit dans le groupe 40 mg de simvastatine par jour, soit dans le groupe placebo, et ont été suivis pendant une durée moyenne de 5,3 ans dans le cadre de l'étude. Après l'étude, les patients survivants ont été suivis pendant une durée totale moyenne de 11 ans. Après l'étude, l'utilisation de statines était similaire dans les deux groupes de traitement.

##### Mortalité

Durant la période de suivi postérieure à l'étude, les taux de mortalité vasculaire étaient similaires dans les deux groupes de traitement (1 019 [11,5 %] vs 1 007 [11,6 %] ; RR 0,98 [IC 95 % 0,90 – 1,07] ;  $p = 0,71$ ), si bien que les bénéfices obtenus en termes de survie pendant l'étude ont été maintenus (selon les auteurs, mais aucun calcul n'est fourni sur le suivi total).

Durant la période de suivi postérieure à l'étude, les taux de mortalité non vasculaire étaient similaires dans les deux groupes de traitement (943 [10,6 %] vs 942 [10,9 %] ; RR 0,97 [IC 95 % 0,89 – 1,06] ;  $p = 0,55$ ).

##### Cancer

L'incidence d'un premier diagnostic de tout type de cancer (sauf, comme précisé préalablement, le cancer de la peau de type non-mélanome) était similaire pendant toute la période de suivi pendant l'étude et après l'étude (1 749 [17,0 %] sous simvastatine vs 1 744 [17,0 %] sous placebo ; RR : 0,98 [0,92 – 1,05] ;  $p = 0,60$ ).

Dans l'étude PROSPER(21), 5 804 participants âgés de 70 à 82 ans, ayant soit une maladie vasculaire préexistante, soit un risque accru de développer une telle maladie à cause d'un tabagisme, d'une hypertension ou d'un diabète, ont été randomisés pour recevoir 40 mg de pravastatine ou un placebo correspondant. Le suivi durant l'étude était de 3,2 ans. Le suivi total moyen (+ suivi après l'étude) était de 8,6 ans.

##### Mortalité

La mortalité toutes causes confondues n'était réduite ni pendant l'étude, ni pendant le suivi total. La mortalité cardiovasculaire était réduite pendant l'étude, mais pas pendant le suivi total.

Dans ALLHAT(22), une étude randomisée, multicentrique et contrôlée, les auteurs ont randomisé les participants – dont les caractéristiques étaient : hypertension bien contrôlée, âge de 55 ans ou plus et hypercholestérolémie modérée – pour recevoir de la pravastatine ( $n = 5 170$ ) ou le traitement habituel ( $n = 5 185$ ) pendant 4 à 8 ans, jusqu'à l'arrêt du traitement de l'étude. Après un suivi moyen de 4,8 ans, il n'y avait pas de différence au niveau du critère d'évaluation primaire, à savoir la mortalité toutes causes confondues (HR : 0,99 ; IC 95 % 0,89 – 1,11 ;  $p = 0,88$ ).

La surveillance passive, vérifiant les décès et les hospitalisations au moyen des bases de données nationales, s'est poursuivie pendant une durée de suivi totale de 8 à 13 ans afin d'établir si les différences en termes de morbi-mortalité persistaient ou si de nouvelles différences apparaissaient. Les données concernant les traitements pris après l'étude ne sont pas disponibles.

Aucune différence significative n'est apparue au niveau de la mortalité entre la pravastatine et le traitement habituel (HR : 0,96 ; IC 95 % 0,89 – 1,03).

L'étude ASCOT-LLA(23) a inclus 10 305 patients hypertendus, randomisés pour recevoir 10 mg d'atorvastatine par jour ou un placebo.

Dans les 2 premières années qui ont suivi l'étude (phase ouverte), environ deux tiers des patients qui avaient initialement été versés dans le groupe atorvastatine ou dans le groupe placebo prenaient un traitement hypolipémiant.

Après une période médiane de 11 ans après la randomisation initiale et de 8 ans après la fin de la phase LLA, pendant laquelle la plupart des patients des deux groupes de traitement prenaient des statines, la mortalité toutes causes confondues (n = 520 sous placebo et n = 460 sous atorvastatine) est restée significativement inférieure chez les patients qui avaient initialement été versés dans le groupe atorvastatine (HR : 0,86 ; IC 95 % 0,76 – 0,98 ; p = 0,02). La mortalité CV était inférieure, mais la différence n'était pas significative (HR : 0,89 ; IC 95 % 0,72 – 1,11 ; p = 0,32), et la mortalité non CV était significativement moins élevée (HR : 0,85 ; IC 95 % 0,73 – 0,99 ; p = 0,03) chez les patients qui avaient initialement été versés dans le groupe atorvastatine. Cette diminution a été attribuée à une réduction des décès dus à une infection ou à une maladie respiratoire.



## 4.2 Dose élevée de statine versus une dose plus faible de statine

### 4.2.1 Mills 2011 méta-analyse. Statine à dose élevée versus statine à dose cliniquement commune

| <b>Higher dose statin versus moderater dose statin</b>       |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Bibliography: Meta-analysis: Mills 2011(24)                  |   |   |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>   |
| <b>All-cause mortality</b>                                   | 41 760<br>(9 studies)<br>1y-6.7y                  | RR= 0.92 (95% CI 0.83 to 1.03)<br>NS  | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: -1 statin run-in in half the participants (2 trials)<br>Consistency: OK<br>Directness: OK, see study quality<br>Imprecision: OK |
| <b>CVD mortality</b>   | 40 793<br>(7 studies)<br>1y-6.7y                  | RR= 0.89 (95% CI 0.78 to 1.01)<br>NS  | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: -1 statin run-in in half the participants (2 trials)<br>Consistency: OK<br>Directness: OK, see study quality<br>Imprecision: OK |
| <b>Composite endpoint of CHD mortality plus non-fatal MI</b> | 31 759<br>(9 studies)<br>1y-6.7y                  | <b>RR=0.90 (95% CI 0.84 to 0.96)</b><br><b>SS in favour of the intensive statin dosing</b><br><br>NNT= 250(95%CI 162-735)<br>(based on weighted event rate) | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: -1 statin run-in in 1/3 participants (2 trials)<br>Consistency: OK<br>Directness: OK, see study quality<br>Imprecision: OK      |
| <b>Fatal and non-fatal strokes (excluding TIAs)</b>          | 41 760<br>(10 studies)<br>6m-6.7y                 | <b>RR= 0.86 (95% CI 0.77 to 0.96)</b><br><b>SS in favour of the intensive statin dosing</b>   | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: -1 statin run-in in half the participants (2 trials)<br>Consistency: OK<br>Directness: OK, see study quality<br>Imprecision: OK |
| <b>Cancer</b>  | 28 109<br>(5 studies)<br>1y-6.7y                  | RR=0.95 (95% CI 0.87 to 1.04)<br>NS   | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality:-1 relatively short FU for this outcome<br>Consistency: OK<br>Directness: OK<br>Imprecision: OK                                  |
| <b>Rhabdomyolysis</b>  | 39 902<br>(6 studies)<br>1y-4.9y                  | RR= 1.70 (95% CI 0.56 to 5.19)<br>NS  | ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b><br>Study quality: -1 statin run-in in 1/3 participants (2 trials)<br>Consistency:OK<br>Directness:OK<br>Imprecision:-1                                 |

Cette méta-analyse compare une dose élevée de statine à une dose plus faible de statine pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Les participants de toutes les études incluses avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, principalement de maladie coronarienne.

La dose élevée de statine était l'atorvastatine 80 mg dans la plupart des études, et la simvastatine 40 mg ou 80 mg dans 2 études. La faible dose de statine était la simvastatine 20 mg, l'atorvastatine 10/20/40 mg, la pravastatine 40 mg ou la lovastatine 5 mg.

La durée de l'étude allait de 6 mois (1 étude de plus petite envergure) à 6,7 ans. L'âge moyen des participants était de 56 à 74 ans.

Dans cette population, il n'y a pas de différence statistiquement significative au niveau de la mortalité toutes causes confondues, pas plus qu'au niveau de la mortalité consécutive à une maladie cardiovasculaire, entre la statine à dose élevée et la statine à dose plus faible.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le critère d'évaluation composé du décès consécutif à une maladie coronarienne et de l'infarctus du myocarde non fatal présente un risque plus faible avec la statine à dose élevée. Selon les calculs des auteurs, 250 patients doivent être traités par une dose élevée de statine plutôt que par une faible dose afin de prévenir 1 événement supplémentaire (pendant une durée moyenne de 1 à 6,7 ans).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le risque d'AVC (fatal et non fatal) est réduit avec la statine à dose élevée par rapport à la statine à dose faible.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'incidence du cancer.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune différence significative n'a été relevée entre la dose élevée et la dose réduite de statine en ce qui concerne la rhabdomyolyse.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 4.2.2 CTT 2012. méta-analyse sur des données de patients individuels

| <b>High dose statin versus lower dose statin in an overall population and in subgroups according to baseline risk</b>                               |   |   |  |
|---|---|---|--|
| Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012(4)  |   |   |  |
| <b>Outcomes</b>   | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b><br>RR (CI) per 1.0 mmol/L reduction in LDL   | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b> |
| <b>Major vascular event:</b> major coronary events (ie, non-fatal myocardial infarction or coronary death), strokes, or coronary revascularisations | 39 612 (5 studies)                                | HR= <b>0.72 (0.66 – 0.78)</b><br><b>SS in favour of high dose</b><br><br><b>SS in 3 highest 5-y MVE risk category subgroups (insufficient patients in 2 lowest risk groups)</b> | <i>Not applied</i>                     |
| <b>Major coronary event:</b> non-fatal myocardial infarction or coronary death  | 39 612 (5 studies)                                | HR= <b>0.74 (0.65 – 0.85)</b><br><b>SS in favour of high dose</b><br><br><b>SS in 5-y MVE risk group of ≥20% to &lt;30%</b>   | <i>Not applied</i>                     |
| <b>Any stroke</b>   | 39 612 (5 studies)                                | HR= <b>0.74 (0.59 – 0.92)</b><br><b>SS in favour of statin</b><br><br>NS in all 5y MVE risk groups  | <i>Not applied</i>                     |

#### Statine à dose élevée vs statine à faible dose

Les données de patients individuels émanant de 5 études ont été incluses. Très peu de patients avaient un risque initial d'événement vasculaire majeur inférieur à 10%. Tous les patients inclus avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire.

Dans cette population, on observe une diminution statistiquement significative\* des événements vasculaires majeurs avec la dose élevée, par rapport à la faible dose de statine. Une diminution statistiquement significative des événements vasculaires majeurs s'observe également dans les 3 catégories de risque d'EVM le plus élevé.

*GRADE: not applied*

La statine à dose élevée induit une réduction des événements coronariens majeurs, en comparaison avec la statine à faible dose. Une réduction statistiquement significative des événements coronariens majeurs a également été observée dans le sous-groupe de patients ayant un risque d'EVM à 5 ans compris entre ≥20% et <30%.

*GRADE: not applied*

La statine à dose élevée réduit le risque d'accident vasculaire cérébral, en comparaison avec la statine à faible dose. Dans les différents sous-groupes de risque d'EVM à 5 ans, le résultat ne s'est pas avéré statistiquement significatif.

*GRADE: not applied*

*\* Réduction par réduction de 1,0 mmol/l du LDL-cholestérol*

### **4.3 Statine versus fibrate**

Aucune étude n'a été trouvée.

### **4.4 Statine versus ézetimibe**

Aucune étude n'a été trouvée.



## **5 Résumé des résultats: Efficacité des autres hypolipidémiants**





## 5.1 Fibrate versus placebo

| <b>Fibrate versus placebo</b>  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Bibliography: Meta-analysis Jun 2010(25)   |   |   |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>   |
| <b>All-cause mortality</b>   | 44813<br>(16 studies)                             | RR = 0.87(95% CI 0.93 to 1.08)<br>NS<br>p=0.918   | ⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 low Jadad in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity<br>Imprecision: OK |
| <b>Cardiovascular death</b>  | 22066<br>(6 studies)                              | RR = 0.97(95% CI 0.88 to 1.07)<br>p=0.587<br>NS   | ⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 low Jadad in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity<br>Imprecision:OK  |
| <b>Major cardiovascular outcomes</b> (including both myocardial infarction and stroke) | 19944<br>(5 studies)                              | <b>Fibrate: 13.6%</b><br><b>Pla: 15.2%</b><br><b>RR = 0.90(95% CI 0.82 to 1.00)</b><br><b>SS in favor of treatment (fibrate)</b><br><b>p =0.048</b>   | ⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 low Jadad in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity<br>Imprecision:OK  |
| <b>Coronary events</b> (myocardial infarction and coronary death)                      | 44667<br>(16 studies)                             | <b>Fibrate 8.4%</b><br><b>Pla: 11.7%</b><br><b>RR = 0.87(95% CI 0.81 to 0.93)</b><br><b>SS in favor of treatment (fibrate)</b><br><b>p &lt;0.0001</b> | ⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 low Jadad in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity<br>Imprecision:OK  |
| <b>Total stroke</b>  | 27021<br>(8 studies)                              | RR = 1.03(95% CI 0.91 to 1.16)<br>p=0.687<br>NS   | ⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 low Jadad in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity<br>Imprecision:OK  |
| <b>Total adverse events</b>  | 17413<br>(4 studies)                              | RR =1.21 (95% CI 0.91 to 1.61)<br>p=0.19<br>NS  | ⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 low Jadad in half the trials<br>Consistency: OK<br>Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity<br>Imprecision:OK  |

Une revue systématique avec méta-analyse a regroupé des RCT comparant un fibrate avec un placebo. Des études menées avec des fibrates non disponibles en Belgique (clofibrate, gemfibrozil, étofibrate) ont également été incluses.

L'hétérogénéité statistique était considérée comme acceptablement faible pour la plupart des critères d'évaluation. Toutefois, sur le plan clinique, les études montraient une grande diversité :

elles incluait à la fois des populations à haut risque (maladie cardiovasculaire clinique ou diabète de type 2) et des populations à faible risque (prévention primaire) ; la qualité des études incluses était variable, des études de faible qualité étant également incluses. Les auteurs n'ont pas signalé si d'autres médicaments hypolipémiants étaient autorisés dans les études.

Par rapport au placebo, les fibrates n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité cardiovasculaire.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Par rapport au placebo, les fibrates réduisent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Toutefois, le résultat n'atteint que la limite de la signification statistique.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les fibrates réduisent le risque d'événements coronariens par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les fibrates n'ont pas d'effet statistiquement significatif sur le taux total d'AVC, comparé au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de l'ensemble des effets indésirables.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Lorsque l'on prend uniquement en considération les études qui comparent les fibrates disponibles en Belgique par rapport au placebo, les conclusions sont identiques (BECAIT 1997(26), SENDCAP 1998(27), BIP 2000(28), LEADER 2002(29), DAIS 2001(30), FIELD 2005(31)) :

- Aucune différence statistiquement significative n'est observée en termes de taux de mortalité (toutes causes confondues ou cardiovasculaire) dans aucune étude.
- Événements coronariens : nombre significativement moins élevé d'événements coronariens dans 2 études sur 3 examinant les critères d'évaluation de substitution en tant que critère d'évaluation primaire.
- Nombre significativement moins élevé d'IM non fatal dans 2 études sur 3 examinant les critères d'évaluation cliniques.

La classification GRADE reste FAIBLE.

## 5.2 Ezétimibe versus placebo

Aucune étude ne satisfaisait aux critères d'inclusion.

## 5.3 Statine plus fibrate versus statine

### 5.3.1 Simvastatine plus fénofibrate versus simvastatine chez des patients souffrant de diabète de type 2

| <b>Simvastatin plus fenofibrate versus simvastatin plus placebo in patients with type 2 diabetes</b>   |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Bibliography: Ginsberg 2010-ACCORD-Lipid(32)   |   |  |   |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>   | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>  |
| <b>All-cause mortality</b>   | 5 518 (1study)<br>mean 4.7y                       | 1.47 %/y vs 1.61% /y<br>HR: 0.91 (95%CI 0.75 – 1.10)<br>NS | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:NA<br>Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines<br>Imprecision: OK |
| <b>Death from cardiovascular cause</b>   | 5 518 (1study)<br>mean 4.7y                       | 0.72%/y vs 0.83%/y<br>HR: 0.86 (95%CI 0.66 – 1.12)<br>NS   | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:NA<br>Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines<br>Imprecision: OK |
| <b>Major fatal or nonfatal CV event</b><br>(first occurrence of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes) (PO) | 5 518 (1study)<br>mean 4.7y                       | 2.24%/y vs 2.41%/y<br>HR: 0.92 (95%CI 0.79 – 1.08)<br>NS   | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:NA<br>Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines<br>Imprecision: OK |
| <b>Major coronary disease event</b><br>(fatal coronary event, nonfatal myocardial infarction, or unstable angina)  | 5 518 (1study)<br>mean 4.7y                       | 2.58%/y vs 2.79%/y<br>HR: 0.92 (95%CI 0.79 – 1.07)<br>NS   | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:NA<br>Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines<br>Imprecision: OK |
| <b>Stroke</b>  | 5 518 (1study)<br>mean 4.7y                       | 0.38%/y vs 0.36% /y<br>HR: 1.05 (95%CI 0.71 – 1.56)<br>NS  | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality:OK<br>Consistency:NA<br>Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines<br>Imprecision: OK |

Dans cette RCT en double aveugle, l'association simvastatine (dose moyenne de 22,3 mg/j) plus fénofibrate 160mg/j a été comparée à l'association simvastatine plus placebo chez des patients souffrant de diabète de type 2. 1/3 des patients inclus avaient un évènement cardiovasculaire antérieur. L'âge moyen des participants était de 62 ans. Les participants avaient un diabète de type 2 depuis une durée moyenne de 9 ans.

Le suivi de l'étude avait une durée moyenne de 4,7 ans.

La dose de simvastatine a été modifiée en cours d'étude suite à une modification des recommandations.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues entre l'association simvastatine plus fénofibrate et la simvastatine seule, pas plus qu'il n'y a de différence statistiquement significative en ce qui concerne le nombre de décès de cause cardiovasculaire.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le critère d'évaluation primaire de cette étude était un composé d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals majeurs (première survenue d'un infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal ou décès de causes cardiovasculaires). Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre l'association et la simvastatine en monothérapie.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements en ce qui concerne les événements coronariens majeurs (événement coronarien fatal, infarctus du myocarde non fatal ou angor instable).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements en ce qui concerne l'incidence des AVC.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les effets indésirables n'ont pas été rapportés en détail.

## 5.4 Statine plus ézétimibe versus statine

Aucune étude ne satisfaisait aux critères d'inclusion pour l'efficacité.

### 5.4.1 Ezétimibe: mortalité toutes causes confondues dans les études observationnelles

Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis sur 3 827 patients sélectionnés au départ d'une base de données de patients en cardiologie (Patel 2013(33)) a comparé l'utilisation d'une statine associée à l'ézétimibe à une statine en monothérapie. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux traitements en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues. (OR : 1,07 ; IC 95 % 0,71 – 1,60).

*GRADE: LOW quality of evidence*

## **6 Résumé des résultats: Sécurité des statines**





## 6.1 Naci 2013 méta-analyse en réseau. Statine individuelle vs placebo/contrôle et comparateur actif

Cette méta-analyse en réseau a rassemblé toutes les études ayant comparé une statine à un placebo ou à l'absence de traitement, ou encore à une autre statine. Les études dont la durée dépassait 4 semaines ont été incluses. L'objectif de cette analyse était d'étudier les effets indésirables. Nous n'avons pas pu réaliser une évaluation GRADE de ces critères d'évaluation en raison du manque d'informations. La qualité globale des méthodologies utilisées dans les études incluses a été jugée 'modérée' par les auteurs.

Pour une interprétation complète des résultats d'une méta-analyse en réseau, il est nécessaire de disposer de résultats de comparaisons directes, ainsi que de résultats de comparaisons indirectes. Or, il manquait d'informations relatives aux comparaisons directes pour un grand nombre de critères d'évaluation.

| <b>Statin versus placebo</b>                               |  |   |  |
|--|--|---|--|
| Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34) |  |   |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants<br/>Follow up</b>          | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence<br/>(GRADE)</b> |
| <b>Myalgia</b>   | 43 531 (direct)<br>99 433 (indirect)<br>mean 68w | <u>Direct comparison</u><br>OR= 1.07 (95%CI 0.89 to 1.29)<br>NS<br><u>Indirect comparison</u><br>NS for all comparisons | <i>not applied</i>                         |
| <b>Myopathy</b>  | NR   | <u>Direct comparison</u><br>Not reported<br><u>Indirect comparison</u><br>NS for all comparisons                        | <i>not applied</i>                         |
| <b>Rhabdomyolysis</b>                                      | NR   | <u>Direct comparison</u><br>Not reported<br><u>Indirect comparison</u><br>NS for all comparisons                        | <i>not applied</i>                         |

La méta-analyse en réseau Naci 2013 a comparé des statines à un placebo sur des critères d'évaluation liés aux muscles. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour la myalgie, la myopathie ou la rhabdomyolyse.

GRADE: sans objet

| <b>Statin versus statin</b>                                |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34) |   |  |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>   | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b> |
| <b>Myalgia</b>   | 84 391 (indirect)                                 | <b>Simva vs atorva</b><br><u>Direct comparison</u><br><b>OR= 0.56 (95% CI 0.42 to 0.75)</b><br><b>SS in favour of simvastatin</b><br><u>Indirect comparison</u><br>OR= 0.78 (95%CrI 0.55 to 1.13)<br>NS<br><br><b>Other comparisons:</b> also NS | <i>not applied</i>                     |
| <b>Myopathy</b>  |   | <u>Direct comparison</u><br>Not reported<br><u>Indirect comparison</u><br>NS for all comparisons   | <i>not applied</i>                     |
| <b>Rhabdomyolysis</b>                                      |   | <u>Direct comparison</u><br>Not reported<br><u>Indirect comparison</u><br>NS for all comparisons   | <i>not applied</i>                     |

La méta-analyse en réseau Naci 2013 a comparé des statines à d'autres statines sur des critères d'évaluation liés aux muscles. La simvastatine s'est avérée induire un risque de myalgie moins élevé que l'atorvastatine dans la comparaison directe, mais pas dans la comparaison indirecte. Toutes les autres comparaisons ne présentaient aucune différence significative sur le plan statistique. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour la myopathie et la rhabdomyolyse.  
**GRADE: sans objet**

| <b>Statin versus placebo</b>                               |  |   |  |
|--|--|---|--|
| Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34) |  |   |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants<br/>Follow up</b>            | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence<br/>(GRADE)</b> |
| <b>Cancer</b>  | 100 523 (direct)<br>105 450 (indirect)<br>mean 68w | <u>Direct comparison</u><br>OR, 0.96; 95% CI 0.91–1.02<br>NS<br><u>Indirect comparisons</u><br>NS for all comparisons | <i>not applied</i>                         |

La méta-analyse en réseau Naci 2013 a comparé des statines à un placebo sur le critère d'évaluation 'cancer'. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée.

*GRADE: sans objet*

| <b>Statin versus statin</b>                                |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34) |   |   |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence<br/>(GRADE)</b> |
| <b>Cancer</b>  | NR                                      | <u>Direct comparison</u><br>Not reported<br><u>Indirect comparisons</u><br>NS for all comparisons | <i>not applied</i>                         |

La méta-analyse en réseau Naci 2013 a comparé des statines à d'autres statines sur le critère d'évaluation 'cancer'. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différentes statines.

*GRADE: sans objet*

La méta-analyse en réseau Naci 2013, qui a comparé des statines à un placebo et à d'autres statines, a également examiné les élévations des transaminases et des CK. Dans la comparaison directe, les statines étaient associées à un risque accru d'élévations des transaminases par rapport au placebo (**OR = 1,51 ; IC 95 % 1,24 – 1,84**).

Dans la comparaison directe, il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau des élévations des CK entre les statines et le placebo.

| <b>Statins versus placebo</b>                              |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34) |   |   |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>  | <b>Quality of the evidence<br/>(GRADE)</b> |
| <b>Diabetes mellitus</b>                                   | 113 698 (direct)<br>mean 68w            | <u>Direct comparison</u><br><u>Statins as a class</u><br><b>OR= 1.09 (95% CI 1.02 to 1.16)</b><br><b>SS</b><br><u>Rosuvastatin</u><br><b>OR= 1.16 (95% CI 1.02 to 1.31)</b><br><b>SS</b><br><br><u>Indirect comparison</u><br>NS for all comparisons (individual statins) | <i>not applied</i>                         |

La méta-analyse en réseau Naci 2013 a comparé des statines à un placebo sur le critère d'évaluation 'diabète'. Les utilisateurs de statines présentaient un risque plus élevé de développer un diabète. Dans la comparaison directe, cette différence n'était statistiquement significative que pour la rosuvastatine. Dans les comparaisons indirectes, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée.

GRADE: sans objet

| <b>Statin versus statin</b>                                |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34) |   |  |  |
| <b>Outcomes</b>  | <b>N° of participants<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>   | <b>Quality of the evidence<br/>(GRADE)</b> |
| <b>diabetes mellitus</b>                                   | NR                                      | <u>Direct comparison</u><br>Not reported<br><u>Indirect comparison</u><br>NS for all comparisons | <i>not applied</i>                         |

La méta-analyse en réseau Naci 2013 a comparé des statines à d'autres statines sur des critères d'évaluation 'diabète'. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différentes statines.

GRADE: sans objet

## 6.2 Hémorragie intra-cérébrale ou AVC hémorragique

| Statins versus placebo and intracerebral hemorrhage |  |                                      |   |
|---|--|--------------------------------------|---|
| Bibliography: Hackam 2011(35)                       |  |                                      |   |
| Outcomes  | N° of participants (studies)<br>Follow up        | Results                              | Quality of the evidence (GRADE)   |
| Intracerebral hemorrhage                            | 526518 patient-years (23 studies)<br>Median 3.9y | RR= 1.10 (95% CI 0.86 to 1.42)<br>NS | ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b><br>Study quality: OK, high jadaad<br>Consistency: OK<br>Directness: -1 clinical heterogeneity<br>Imprecision: OK |

Cette méta-analyse a inclus toutes les RCT comparant une statine à un placebo mentionnant le critère d'évaluation 'hémorragie intra- cérébrale'. Les populations des RCT sélectionnées étaient hétérogènes sur le plan clinique : certaines étudiaient des patients sans maladie cardiovasculaire cliniquement apparente, tandis que d'autres incluaient des patients souffrant de pathologies CV ou uniquement des diabétiques de type 2. La durée moyenne des études était de 3,7 ans, les extrêmes se situant à 4 mois et à 6,7 ans.

Dans cette population cliniquement hétérogène, aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre le traitement par statine et le placebo en ce qui concerne les hémorragies intra-cérébrales.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les auteurs ont également inclus des études observationnelles pour quelques calculs. Ces résultats ne sont pas rapportés dans le présent document, mais ils n'influencent pas la conclusion.

Si nous comparons ce résultat au critère d'évaluation 'AVC hémorragique' dans les méta-analyses des chapitres précédents, nous observons une certaine divergence.

Taylor 2013 n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en termes d'AVC hémorragiques entre le traitement par statine et le placebo chez des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire. Seules 2 études ont été incluses.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Manktelow 2009 a comparé des statines à un placebo chez des patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT. Dans cette population, le traitement par statines induit un risque accru d'AVC hémorragique par rapport au placebo. Les données de 2 RCT ont été incluses.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

*Remarque : Hackam 2011 n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre une statine et un placebo chez des patients souffrant d'une maladie cérébrovasculaire. Cette conclusion reposait sur 10 études observationnelles + 1 RCT.*

## 6.3 Diabète *de novo*

### 6.3.1 Statine versus placebo

#### **Données issues de RCT**

Sattar 2010(36) est une revue systématique avec une méta-analyse de RCT comparant une statine à un placebo et évaluant le critère 'diabète *de novo*'. Le risque d'apparition d'un diabète est plus élevé avec les statines qu'avec le placebo (OR = 1,09 ; IC 95 % 1,02-1,17, NNH = 225 pour 4 ans de traitement).

Dans les chapitres précédents, Taylor 2013(5) produisait des résultats similaires dans une population sans antécédent de maladie cardiovasculaire. Naci 2013(34), une méta-analyse en réseau, a également relevé un risque plus élevé de diabète avec les statines qu'avec le placebo dans la comparaison directe.

#### **Données issues d'études observationnelles**

Nous avons trouvé 2 études de cohorte rétrospectives (Wang 2012(37) et Zaharan 2012(38)), toutes deux partant de banques de données d'organismes d'assurance-santé (1 étude à Taïwan, 1 étude en Irlande).

Les deux études ont mis en évidence une association entre l'utilisation de statines et un risque accru de diabète *de novo*.

L'étude de cohorte taïwanaise (37) a calculé un rapport de risque (HR) de 1,15 (IC 95 % 1,08 – 1,22) pour l'association entre statine et diabète de type 2.

L'étude de cohorte irlandaise (38) a calculé les données pour les statines individuelles, constatant ainsi que l'atorvastatine, la simvastatine et la rosuvastatine étaient associées à une incidence accrue de diabète *de novo*. Les auteurs décrivent également un effet global dépendant de la dose et de la durée du traitement pour toutes les statines, à l'exception de la fluvastatine (dont seul l'effet lié à la durée a été démontré).

Danaei 2013(39) a utilisé des données observationnelles dans une méthode statistique spécifique reproduisant le plan et l'analyse d'une RCT hypothétique sur les statines, révélant également un risque majoré de diabète de type 2 (HR : 1,14 ; IC 95 % 1,10 – 1,19).

### 6.3.2 Statine à dose élevée versus statine à plus faible dose

#### **Données issues de RCT**

Une méta-analyse de RCT (Preiss 2011(40)) a comparé une dose élevée de statine à une dose modérée de statine sur le critère d'évaluation 'diabète *de novo*'. Les populations des études incluses avaient toutes des antécédents de maladie coronarienne.

Les patients sous statine à dose élevée avaient un risque accru de développer un diabète par rapport aux patients sous statine à plus faible dose (RR: 1.12; 95%CI:1.04-1.22). 498 patients doivent être traités avec une statine à dose élevée par rapport à une statine à dose modérée pour 1 cas supplémentaire de diabète.

#### **Données issues d'études observationnelles**

Une étude de cohorte canadienne conduite selon la méthode d'appariement des scores de propension (Ko 2013(41)) a inclus 17 080 patients âgés avec infarctus du myocarde et a comparé l'utilisation d'une dose élevée de statine à l'utilisation d'une dose modérée. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative au niveau du diabète *de novo* à 5 ans entre les deux posologies.

Une étude canadienne de cohorte rétrospective (Carter 2013(42)) a comparé différentes statines à la pravastatine sur le critère d'évaluation 'diabète *de novo*'. Selon celle-ci, l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine – mais pas la fluvastatine – étaient associées à une incidence de diabète *de novo* plus élevée que la pravastatine. Le risque associé à la rosuvastatine pourrait dépendre de la dose et de la durée du traitement.

L'utilisation d'une dose modérée de statine (HR : 1,22 (IC 95 % 1,19 – 1,26) et l'utilisation d'une dose élevée de statine (HR : 1,30 ; IC 95 % 1,20 à 1,40) étaient associées à un risque de diabète *de novo* plus important que l'utilisation d'une faible dose de statine.

### 6.3.3 Conclusion

Les preuves issues à la fois des RCT et des études observationnelles pointent un risque accru de diabète avec l'utilisation de statines. Les données étayent une relation dose/effet.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

## 6.4 Problèmes musculaires

### Données issues de RCT

Plusieurs méta-analyses de RCT ont rapporté des critères d'évaluation liés aux muscles (voir aussi le chapitre sur l'efficacité).

- La méta-analyse Taylor 2013(5) en prévention primaire n'a pas constaté de différence statistiquement significative entre les statines et le placebo en ce qui concerne les myalgies ou douleurs musculaires, ou la rhabdomyolyse.

- La méta-analyse en réseau Naci 2013(34) a comparé des statines à un placebo sur des critères d'évaluation liés aux muscles. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour la myalgie, la myopathie ou la rhabdomyolyse.

### Données issues d'études observationnelles

- Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis (Nichols 2007(43)) sur 32 225 affiliés aux plans de santé a comparé l'instauration d'une statine (lovastatine ou simvastatine) à l'absence d'exposition à une statine. Le suivi moyen était de 3 ans.

Chez les non-diabétiques, l'utilisation de statines a été associée à une prévalence accrue de **myalgie** par rapport à la non-utilisation (20,0/1 000 années-personnes ; IC 95 % 18,8 à 21,3) vs 10,8/1 000 années-personnes ; IC 95 % 9,9 – 11,8). La myalgie était définie comme une interruption temporaire du traitement par statines consignée dans les dossiers, associée à un taux normal de CK. L'utilisation de statines a été associée à une prévalence accrue de **myosite légère et myosite sévère** chez les non-diabétiques, ainsi qu'à une prévalence accrue de myosite légère chez les diabétiques (p. ex. pour les non-diabétiques : myosite légère 4,5/1 000 années-personnes ; IC 95 % 3,9 à 5,2 avec statine vs 0,8/1 000 années-personnes ; IC 95 % 0,6 à 1,1 sans statine et myosite sévère 0,8/1 000 années-personnes ; IC 95 % 0,6 à 1,1 vs 0,2/1 000 années-personnes ; IC 95 % 0,1 – 0,4). Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'utilisation de statines et la **rhabdomyolyse**.

L'utilisation de statines a été associée à une prévalence accrue de **tout événement myopathique** (tous les critères d'évaluation précédents cumulés), à la fois chez les diabétiques et chez les non-diabétiques (diabétiques 24,2/1 000 années-personnes ; IC 95 % 22,4 à 26,2 avec statine vs 18,9/1 000 années-personnes ; IC 95 % 17,3 à 20,7 sans statine. Non-diabétiques 26,8/1 000 années-personnes ; IC 95 % 25,4 à 28,2 avec statine vs 12,6/1 000 années-personnes sans statine ; IC 95 % 11,6 – 13,7).

- Une étude ouverte de cohorte prospective menée au Royaume-Uni (Hippisley-Cox 2010(44)) a examiné l'association entre des statines individuelles et la myopathie (modérée ou sévère. Elle a suivi 2 004 692 utilisateurs, dont 225 922 nouveaux utilisateurs de statines, pendant un maximum de 6 ans.

**Un événement myopathique modéré ou sévère** était défini comme un diagnostic de myopathie ou de rhabdomyolyse, ou comme une élévation de la créatine kinase au moins quatre fois supérieure à la limite supérieure de la normale.



L'utilisation de chaque statine individuelle a été associée à un risque accru de myopathie chez les hommes comme chez les femmes (par exemple : simvastatine vs aucune statine chez l'homme : HR : 6,14 ; IC 95 % 5,09 – 7,40).

- Une étude de cohorte rétrospective menée sur 58 977 patients aux États-Unis (Mansi 2013(45)) a analysé l'association entre l'utilisation de statines et des critères d'évaluation liés au système musculosquelettique. Le suivi était de 4 ans.

Une association a été constatée entre l'utilisation de statines et le diagnostic d'ostéoarthrite et d'autres arthropathies (**OR : 1,26 ; IC 95 % 1,19 – 1,33**). L'utilisation de statines a également été associée au diagnostic de dorsopathies, rhumatismes et chondropathies (**OR : 1,20 ; IC 95 % 1,12 – 1,27**). Aucune association n'a été observée avec les luxations, entorses et foulures.

### **Conclusion**

L'utilisation de statines est associée à la myopathie (myalgie, myosite). Cette association n'est pas mise au jour dans les RCT, ce qui peut s'expliquer par l'exclusion des patients présentant des facteurs de risque de myopathie, une notification inadéquate et d'autres problèmes de méthodologie.

L'association est révélée dans les études observationnelles. Toutefois, dans les études prises en compte ici, les critères sont extraits de dossiers médicaux. Si les patients ne consultent pas leur médecin pour des symptômes mineurs ou si l'encodage et la consultation des données sont difficiles, il y aura un biais dans les résultats.

Concernant la rhabdomyolyse, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée dans ces études observationnelles, probablement en raison de la taille du panel.

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 6.5 Fonctions cognitives

Une revue systématique (Richardson 2013(46)) a recherché toutes les RCT et études observationnelles sur les statines et les fonctions cognitives (démence, maladie d'Alzheimer et trouble cognitif).

1 RCT (HPS 2002) a été trouvée comparant des statines à un placebo et mentionnant le critère d'évaluation '**démence**'. Aucune différence significative n'a été observée entre la statine et le placebo (1,00 ; IC 95 % 0,61 - 1,64).

10 études observationnelles ont révélé que les statines étaient associées à un risque réduit de démence (RR : 0,87 ; IC 95 % 0,82 - 0,92).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Pour la **maladie d'Alzheimer**, une analyse poolée de 10 études de cohorte a révélé que les statines étaient associées à un risque réduit (RR : 0,57 ; IC 95 % 0,42 - 0,77).

*GRADE: LOW quality of evidence*

1 RCT (HPS 2002) s'intéressant au critère **trouble cognitif léger** a été trouvée. Aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'incidence du trouble cognitif léger entre le traitement par statine et le placebo (RR : 0,98 ; IC 95 % 0,93 - 1,03).

Une méta-analyse de 4 études de cohorte a montré que le traitement par statines était associé à un risque réduit de trouble cognitif léger ou de trouble cognitif sans démence. (RR : 0,66 ; IC 95 % 0,51 - 0,86)

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

*Cette revue systématique a également procédé à la discussion de preuves issues de RCT et d'études observationnelles sur les **performances cognitives**. Aucune dégradation des performances cognitives n'a été trouvée avec les statines par rapport au placebo, ceci tant chez les patients ayant des troubles cognitifs que chez les patients ayant une fonction cognitive normale au départ.*

*GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence*

Après la date à laquelle les recherches ont été réalisées pour cette revue systématique, une autre étude observationnelle a été publiée (Steenland 2013(47)). Ce suivi longitudinal de >5000 volontaires a testé les performances cognitives chez des utilisateurs de statines et chez des non-utilisateurs. L'utilisation de statines a été associée à une détérioration plus lente des tests des fonctions cognitives.

## 6.6 Cataracte

Les données relatives à l'utilisation de statines et le risque de cataracte sont contradictoires.

Une méta-analyse (Kostis 2013(48)) a combiné des études observationnelles et des RCT faisant état de l'utilisation de statines et du risque de cataracte (seul le résumé est disponible). Selon cette méta-analyse, l'utilisation de statines est associée à un risque réduit de cataracte (OR : 0,81 ; IC 95 % 0,71 – 0,93).

Notre propre recherche dans la littérature a généré les études suivantes :

Une étude ouverte de cohorte prospective menée au Royaume-Uni (Hippisley-Cox 2010(44)) a examiné l'association entre des statines individuelles et la cataracte. Elle a suivi 2 004 692 utilisateurs, dont 225 922 nouveaux utilisateurs de statines, pendant un maximum de 6 ans. L'utilisation de chaque statine individuelle a été associée à un risque accru de cataracte chez les hommes comme chez les femmes (par exemple : simvastatine vs aucune statine chez l'homme : HR : 1,30 ; IC 95 % 1,25 – 1,36).  
*(Cette étude n'a pas été incluse dans Kostis 2013)*

Une étude de cohorte rétrospective (Leuschen 2013(49)) menée aux États-Unis a comparé l'utilisation à la non-utilisation d'une statine sur le critère d'évaluation 'cataracte'. Dans une cohorte définie selon la méthode d'appariement des scores de propension de 6 972 paires d'utilisateurs et de non-utilisateurs, suivis pendant 7 ans, l'utilisation d'une statine a été associée à un risque accru de cataracte (OR : 1,09 ; IC 95 % 1,02 – 1,17).  
*(Cette étude n'a pas été incluse dans Kostis 2013)*

Dans une étude de cohorte prospective (Klein 2006(50)) ayant suivi 1 299 patients résidant aux États-Unis pendant un maximum de 7 ans, l'utilisation de statines a été associée à un risque réduit de cataracte nucléaire (OR : 0,60 ; IC 95 % 0,39 – 0,93).  
*(Cette étude a été incluse dans Kostis 2013)*

Dans une étude de cohorte en population australienne de 3 654 participants (Tan 2007(51)), l'utilisation de statines a été associée à un risque réduit de cataracte (HR : 0,52 ; IC 95 % 0,29 – 0,93).  
*(Cette étude a été incluse dans Kostis 2013)*

### Conclusion

Les données relatives à l'utilisation de statines et le risque de cataracte sont contradictoires.  
*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 6.7 Cancer

### 6.7.1 Cancers spécifiques

#### 6.7.1.1 Cancer de la vessie

Une revue systématique avec méta-analyse (Zhang 2013(52)) a recherché toutes les RCT et études observationnelles évaluant l'incidence du cancer de la vessie.

Une analyse poolée de 3 RCT n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre une statine et un placebo pour le cancer de la vessie (RR : 0,83 ; IC 95 % 0,63 – 1,10).

Une analyse poolée de 5 études de cohorte n'a pas davantage trouvé de différence statistiquement significative (RR : 1,11 ; IC 95 % 0,91 – 1,35).

La mise en commun de RCT, d'études de cohorte et d'études cas-témoins a également débouché sur l'absence de différence statistiquement significative en termes de cancer de la vessie entre l'utilisation et la non-utilisation de statines.

Les auteurs ont largement évalué la qualité des études incluses.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

#### 6.7.1.2 Cancer du sein

Une revue systématique avec méta-analyse d'études observationnelles (de cohorte et cas-témoins) a examiné l'association entre l'utilisation de statines et le cancer du sein (Undela 2012(53)).

Les résultats poolés de 24 études n'ont pas révélé d'association statistiquement significative entre l'utilisation de statines et le cancer du sein.

Les résultats poolés de 10 études portant sur l'utilisation prolongée de statines n'ont pas révélé de différence statistiquement significative au niveau de l'incidence du cancer du sein entre l'utilisation et la non-utilisation de statines. RR : 1,03 ; IC 95 % 0,96 – 1,11).

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### 6.7.1.3 Cancer du côlon

Liu 2013(54) a réalisé une revue systématique avec méta-analyse de RCT et d'études observationnelles mentionnant le critère d'évaluation 'cancer colorectal'.

Les résultats poolés de 11 RCT ne relèvent pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'incidence du cancer du côlon entre une statine et un placebo (RR : 0,96 ; IC 95 % 0,85 – 1,08).

Les résultats poolés de 13 études de cohorte montrent que l'utilisation de statines est associée à une incidence plus faible de cancer du côlon (RR : 0,93 ; IC 95 % 0,87 – 0,99).

La mise en commun des résultats de RCT, d'études de cohorte et d'études cas-témoins révèle également une association entre l'utilisation de statines et une incidence réduite de cancer du côlon.

Si l'on compare l'utilisation prolongée de statines ( $\geq 5$  ans) à la non-utilisation de statines, il n'y a pas de différence statistiquement significative au niveau de l'incidence du cancer du côlon. Ces résultats sont similaires entre l'analyse poolée des RCT, l'analyse poolée des études de cohorte et l'analyse poolée des RCT et études observationnelles.

Nous en concluons que les statines n'augmentent pas le risque de cancer du côlon.

GRADE: LOW quality of evidence

#### 6.7.1.4 Cancer de l'estomac

Singh 2013(55) a réalisé une revue systématique avec méta-analyse de RCT et d'études observationnelles concernant l'utilisation de statines et le risque de cancer de l'estomac.

Dans une analyse poolée d'études observationnelles (principalement cas-témoins), les statines sont associées à une incidence réduite de cancer de l'estomac (OR : 0,65 ; IC 95 % 0,45 – 0,93).

Si l'on examine les preuves issues de RCT (3 analyses *post hoc* : à la fois des méta-analyses et des RCT individuelles), aucune différence statistiquement significative n'est relevée en termes d'incidence de cancer de l'estomac entre l'utilisation et la non-utilisation de statines (OR : 0,83 ; IC 95 % 0,66 – 1,05).

Les statines ne semblent pas augmenter le risque de cancer de l'estomac.

GRADE: LOW quality of evidence

Les preuves d'une diminution du risque de cancer de l'estomac liée à l'utilisation de statines sont faibles.

Remarque : une revue systématique avec méta-analyse plus récente (Wu 2013(56)), qui ne faisait état d'aucune évaluation de qualité, a actualisé ces résultats en remplaçant 1 étude cas-témoins taïwanaise par une version plus récente. Elles ont trouvé les mêmes résultats que Singh 2013.

#### 6.7.1.5 Cancer du foie

Une revue systématique avec méta-analyse d'études observationnelles et de RCT (Singh 2013(57)) a comparé l'utilisation à la non-utilisation de statines pour le critère d'évaluation 'cancer du foie'.

Une analyse poolée de 7 études observationnelles (tant de cohorte que de cas-témoins) met en évidence une association entre l'utilisation de statines et une incidence réduite de cancer du foie par rapport à la non-utilisation (OR : 0,60 ; IC 95 % 0,49 – 0,73).

Les données issues de RCT (2 méta-analyses de données de patients individuels et 1 RCT) ne révèlent aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne l'incidence du cancer du foie entre une statine et un placebo (RR : 0,95 ; IC 95 % 0,62 – 1,45).

L'utilisation de statines n'est pas associée à un risque accru de cancer du foie. Les preuves d'une diminution du risque liée à l'utilisation de statines sont faibles.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **6.7.1.6 Cancer du poumon**

Une revue systématique avec méta-analyse (Deng 2013(58)) a recherché toutes les études observationnelles (de cohorte et de cas-témoins) et RCT évaluant le critère 'cancer du poumon'. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre l'utilisation et la non-utilisation de statines en ce qui concerne l'incidence du cancer du poumon. Ces résultats sont rapportés dans une analyse poolée de 8 RCT (RR : 0,95 ; IC 95 % 0,85 – 1,06) et dans une analyse poolée de 15 études observationnelles (RR : 0,89 ; IC 95 % 0,77 – 1,04).

Une analyse poolée de 6 études observationnelles conduites parmi des sujets âgés n'a pas davantage mis en évidence de différence statistiquement significative au niveau de l'incidence du cancer du poumon entre l'utilisation et la non-utilisation de statines.

L'utilisation de statines ne semble pas influencer le risque de cancer du poumon.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **6.7.1.7 Cancer de l'œsophage**

Une revue systématique avec méta-analyse réalisées (Singh 2013(59)) a examiné toutes les RCT et études observationnelles utilisant le critère d'évaluation 'cancer de l'œsophage'. 13 études ont été incluses, représentant 1 132 969 patients.

Dans une méta-analyse de toutes les études incluses (N=13, dont 1 était une analyse *post hoc* de 22 RCT), l'utilisation de statines a été associée à un risque plus faible de cancer de l'œsophage (OR ajusté : 0,72 (IC 95 % 0,60 – 0,86)).

Cette association a également été observée lors d'une méta-analyse de 7 études observationnelles de haute qualité et d'une méta-analyse de 5 études chez des patients avec œsophage de Barret.

Remarque : dans l'analyse *post hoc* des 22 RCT incluses, le risque de cancer de l'œsophage n'était pas significativement différent entre les utilisateurs de statines et les sujets témoins.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **6.7.1.8 Cancer du pancréas**

Une revue systématique avec méta-analyse (Cui 2012(60)) a recherché toutes les RCT et études observationnelles mentionnant le critère d'évaluation 'cancer du pancréas'. 16 études ont été incluses (3 RCT, 5 études de cohorte et 8 études cas-témoins), représentant 1 692 863 patients.

Une méta-analyse de toutes les études combinées n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation de statines et le cancer du pancréas. Une méta-analyse de 5 études de cohorte n'a pas trouvé davantage d'association.

Une méta-analyse de 3 RCT n'a pas non plus relevé de différence statistiquement significative au niveau du risque de cancer du pancréas entre les utilisateurs de statines et les sujets témoins.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **6.7.1.9 Cancer de la prostate**

Une revue systématique avec méta-analyse (Bansal 2012(61)) a recherché toutes les études observationnelles examinant l'association entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate. 15 études de cohorte et 12 études cas-témoins ont été trouvées, représentant 1 893 571 patients. Une méta-analyse de 27 études a révélé une association inverse statistiquement significative entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate. Les résultats frôlaient le seuil de signification statistique (RR : 0,93 ; IC 95 % 0,87 – 0,99).

Lors de la mise en commun des seules études impliquant l'utilisation prolongée de statines (N=11), aucune association n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate (RR : 0,94 ; IC 95 % 0,84 – 1,05).

Lors de la mise en commun des seules études de cohorte, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate (RR : 0,93 ; IC 95 % 0,87 – 1,01).

Si l'on examine uniquement les études ayant des témoins pour les taux de PSA, il n'y a pas davantage d'association statistiquement significative.

Une étude de cohorte prospective supplémentaire de 5069 patients (Chan 2012(62)) a été publiée après la date à laquelle les recherches ont été faites pour la méta-analyse Bansal 2012.

Dans cette étude, l'utilisation de statines n'a pas été associée au cancer de la prostate (OR=1,07 ; IC 95 % 0,82 – 1,40).

Nous en concluons qu'il n'y a pas d'association entre l'utilisation de statines et le cancer de la prostate.

*GRADE: LOW quality of evidence*

#### **6.7.1.10 Cancer du rein**

Une revue systématique avec méta-analyse (Zhang 2013(63)) a recherché toutes les RCT et études observationnelles mentionnant l'utilisation de statines et le cancer du rein.

Dans une analyse poolée de toutes les études (2 RCT, 5 études de cohorte et 5 études cas-témoins), aucune association n'a été relevée entre l'utilisation de statines et le cancer du rein.

Aucune association n'a été trouvée dans les RCT (RR = 1,01 ; IC 95 % 0,57 – 1,79), ni dans les études de cohorte (RR = 1,07 ; IC 95 % 0,96 – 1,20).

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 6.7.1.11 Cancer de la peau

Une revue systématique avec méta-analyse (Li 2013(64)) a recherché toutes les RCT et études observationnelles mentionnant l'utilisation de statines et le cancer de la peau.

Dans une analyse poolée de 24 études (17 RCT ou analyses *post hoc*, 5 études cas-témoins et 2 études de cohorte), aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et le cancer de la peau de type mélanome (RR=0,94 ; IC 95 % 0,85 – 1,04).

Lors de la mise en commun de 8 études portant sur l'utilisation prolongée de statines, aucune association statistiquement significative n'a davantage été observée (RR= 0,93 ; IC 95 % 0,73 – 1,18).

Dans une analyse poolée de 14 études (12 RCT ou analyses *post hoc*, 1 étude cas-témoins et 1 étude de cohorte), aucune association n'a été relevée entre l'utilisation de statines et le cancer de la peau de type non-mélanome (RR=1,03 ; IC 95 % 0,90 – 1,19).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Une étude de cohorte finlandaise (Sahi 2012(65)) publiée après la date des recherches pour Li 2013 a suivi 454 937 utilisateurs de statines pendant une durée moyenne de 9,2 ans et les a comparés à la population générale sur le plan de l'incidence du carcinome à cellules de Merkel (CCM).

Aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et le CCM par rapport à l'incidence du CCM dans la population générale (incidence standardisée : 1,25 ; IC 95 % 0,93 – 1,65). Une association statistiquement significative entre l'utilisation de statines et une augmentation de l'incidence de CMM a été observée dans la catégorie d'âge des 60-74 ans (incidence standardisée : 1,94 ; IC 95 % 1,23 – 2,90).

Les auteurs soulignent que « le risque relatif de CCM diminuait significativement, d'un facteur de 0,79 (IC 95 % 0,67 – 0,92), à chaque fois que l'on montait de 5 ans dans les catégories d'âge. » Les auteurs concluent que le risque de CCM chez les utilisateurs de statines était élevé jusqu'à l'âge de 70 ans et diminuait significativement avec l'âge.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de problèmes de méthodologie (p. ex. absence de correction d'éventuels facteurs de confusion, faible nombre d'événements).

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 6.7.1.12 Cancer hématologique

Une revue systématique avec méta-analyse (Bonovas 2007(66)) a recherché toutes les RCT et études observationnelles mentionnant l'utilisation de statines et les cancers hématologiques.

Lors de la mise en commun des résultats de 6 RCT, représentant 46 852 patients et un suivi moyen de 6,1 ans, aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau des cancers hématologiques entre l'utilisation et la non-utilisation de statines (RR = 0,92 ; IC 95% 0,72 – 1,16).

Lors de la mise en commun des résultats de 8 études observationnelles (7 cas-témoins, 1 de cohorte), aucune association n'a été trouvée entre l'utilisation de statines et les cancers hématologiques.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

L'étude suivante a été publiée après la date des recherches pour Bonovas 2007.



Une étude de cohorte en population américaine (Jacobs 2011 (67)) de 133 255 participants a comparé l'utilisation à la non-utilisation d'agents hypocholestérolémiants sur le critère d'évaluation 'lymphome non hodgkinien'. Une association inverse a été relevée entre l'utilisation d'agents hypocholestérolémiants pendant cinq ans ou plus et le risque de lymphome non hodgkinien (RR : 0,74 ; IC 95% 0,62 – 0,89).

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 6.7.2 Tous les cancers

### **Données issues de RCT**

Plusieurs méta-analyses de RCT se sont penchées sur le risque de cancer.

- Dans la méta-analyse Taylor 2013(5), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les statines et le placebo en ce qui concerne l'incidence de cancer.
- Savarese 2013(11) a constaté que, chez les patients âgés sans maladie cardiovasculaire établie, il n'y a pas de différence statistiquement significative au niveau de l'apparition d'un cancer entre un traitement par statines et un placebo.

La collaboration CTT a publié une méta-analyse des données de patients individuels issues de 22 RCT contrôlées par placebo (et 5 RCT comparant une dose élevée à une dose plus faible de statine, dont nous ne rendons pas compte dans le présent document) visant à évaluer le risque de cancer (68). Par rapport au placebo, le risque relatif de cancer avec les statines est de 1,00 (IC 95 % 0,96 – 1,05). Par rapport au placebo, le risque relatif de mortalité due au cancer avec les statines est de 1,00 (IC 95 % 0,93 – 1,08).

### **Données issues d'études observationnelles**

2 études de cohorte récentes de grande envergure et bien menées n'ont pas davantage trouvé d'association statistiquement significative entre l'utilisation de statines et le cancer :

- Une étude de cohorte en population américaine (Jacobs 2011 (67)) de 133 255 participants a comparé l'utilisation à la non-utilisation d'agents hypocholestérolémiants. Aucune association n'a été relevée entre l'utilisation depuis  $\geq 5$  ans d'agents hypocholestérolémiants et le risque global de cancer (RR : 0,97 ; IC 95 % 0,92 – 1,03).

- Marelli 2011(69) a mené une analyse de cohorte rétrospective sur 45 857 paires appariées de l'incidence de cancer chez des utilisateurs et des non-utilisateurs plus âgés de statines. Aucune association n'a été relevée entre l'utilisation de statines et l'incidence de cancer (HR : 1,04 ; IC 95 % 0,99 – 1,09).

### **Conclusion**

Il n'y a pas d'influence des statines sur le risque de cancer.

*GRADE: LOW to MODERATE quality of evidence*

## **7 Résumé des résultats: Sécurité des autres hypolipidémiants**



## 7.1 Fibrates et risque de myopathie

Une étude de cohorte rétrospective (Enger 2010(70)) a examiné 584 784 patients sous statines, fibrate ou association statine + fibrate. Le suivi était de 3 ans.

Par rapport à la statine seule, l'association fénofibrate + statine était associée à un risque plus élevé de rhabdomyolyse (IRR (incidence rate ratio ou rapport de taux d'incidence) 3,75 ; IC 95 % 1,23 – 11,40). Aucun ajustement n'a été effectué pour d'importants facteurs de risque de rhabdomyolyse. Pour la myopathie, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'association statine + fénofibrate et la statine en monothérapie.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 7.2 Fibrates et risque de cancer

Une revue systématique avec méta-analyse (Bonovas 2012(71)) a mis en commun 17 RCT représentant 44 929 patients afin de comparer des fibrates à un placebo. Le suivi moyen était de 5 ans.

Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée au niveau de l'incidence de cancer ou de mortalité due au cancer. (RR : respectivement 1,02 ; IC 95 % 0,92 – 1,12) et 1,06 ; IC 95 % 0,92 – 1,22).

*GRADE: LOW quality of evidence*

### 7.3 Statine + ézétimibe versus statine, effets indésirables

| <b>Ezetimibe 10 mg plus atorvastatine (uptitrated to target LDL) versus placebo plus atorvastatine (uptitrated to target LDL) in patients with primary hypercholesterolaemia.</b> |   |                             |   |
|---|---|-----------------------------|---|
| Bibliography: Ballantyne 2004(72)   |   |                             |   |
| <b>Outcomes</b>   | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b> | <b>Results</b>              | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>  |
| <b>Treatment-related adverse events</b>   | 246<br>(1 study)<br>12 m                          | 22% vs 27%<br>'similar'; NT | ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 unclear description<br>Consistency:NA<br>Directness:-1 unknown dosage of atorvastatin<br>Imprecision:NA |
| <b>Discontinuations due to adverse events</b>   | 246<br>(1 study)<br>12 m                          | 9% vs 7%<br>'similar'; NT   | ⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b><br>Study quality:-1 unclear description<br>Consistency:NA<br>Directness:-1 unknown dosage of atorvastatin<br>Imprecision:NA |

Cette RCT est une étude d'extension de 12 mois consécutive à une étude initiale de 12 semaines ayant comparé l'association ézétimibe 10 mg + atorvastatine à l'association atorvastatine + placebo chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire. L'atorvastatine était instaurée à une dose de 10 mg, laquelle était augmentée jusqu'à atteindre le LDL cible. Nous n'avons aucune information quant à la dose moyenne effective donnée aux participants. L'âge moyen des participants était de 58 ans. 12 % des participants avaient des antécédents de maladie coronarienne.

Aucune information n'a été fournie quant aux critères « durs » d'évaluation de l'efficacité.

*GRADE: sans objet*

Le pourcentage d'effets indésirables liés au traitement est de 22 % avec l'association ézétimibe + atorvastatine et de 27 % avec l'atorvastatine en monothérapie. Les auteurs le décrivent comme 'similaire', mais aucun test statistique n'a été fourni.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les interruptions dues aux effets indésirables étaient de 9 % avec l'association et de 7 % avec l'atorvastatine en monothérapie. Une fois de plus, aucun test statistique n'a été fourni.

*GRADE: LOW quality of evidence*





## 8 Effets indésirables

### 8.1 Statines

- Toxicité musculaire<sup>1</sup> : effet indésirable dose-dépendant. On observe des myalgies chez 5 à 10 % des patients traités et une myopathie dans 0,1 % des cas ; celle-ci peut même être à l'origine d'une rhabdomyolyse entraînant une insuffisance rénale. Ce risque augmente en cas d'association avec certains autres médicaments. L'hypothyroïdie est un facteur prédisposant les patients à la rhabdomyolyse : un dosage des hormones thyroïdiennes peut s'avérer utile avant l'instauration du traitement par statines.
  - Élévation modérée des transaminases, rarement hépatite.
  - Polynévrite, neuropathie périphérique.
  - Statines à doses élevées : incidence accrue de diabète de type 2, mais ceci ne contrebalance pas le bénéfice obtenu chez les personnes courant un risque cardiovasculaire élevé<sup>2</sup>.
  - Tendinopathie rare, essentiellement au niveau du tendon d'Achille, parfois avec rupture tendineuse<sup>3</sup>.
  - Pancréatite.
  - Possibilité d'interférence avec la synthèse des stéroïdes : l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.
  - D'après une étude (Prosper 2002), les statines induiraient un risque accru de cancer ; ceci n'a pas été prouvé dans d'autres études ni méta-analyses.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 1632-1639.*
- *1. Folia Pharmacotherapeutica, septembre 2011.*
- *2. Folia Pharmacotherapeutica, février 2011.*
- *3. Folia Pharmacotherapeutica, juin 2010 ; La Revue Prescrire ; 2010 ; 30:29-30.*

### 8.2 Fibrates

- Fréquents désagréments gastro-intestinaux, principalement au début du traitement. Troubles hépatiques modérés, élévation des transaminases, rarement hépatite. Formation de lithiases biliaires, pancréatite.
- Myalgies, avec élévation des taux sériques de créatine kinase (CK), surtout en cas d'association avec une statine ou en cas d'insuffisance rénale. Une rhabdomyolyse est possible. L'hypothyroïdie est un facteur prédisposant à la rhabdomyolyse : un dosage des hormones thyroïdiennes peut s'avérer utile avant l'instauration du traitement par fibrates.
- Thromboses veineuses et embolies pulmonaires.
- Élévation artéfactuelle de la créatinine sérique.
- Élévation des taux d'homocystéine.
- Hypoglycémie.
- Exanthèmes, éruption, photosensibilité.
- Céphalées, vertiges, fatigue, troubles visuels, insomnies, troubles du goût.
- Thrombocytopénie, anémie, leucopénie.
- Insuffisance rénale aiguë et chronique.
- Neuropathie périphérique<sup>1</sup>.
- Troubles de l'érection.

- Étant donné la possibilité d'une interférence avec la synthèse des stéroïdes, il est préférable de ne pas utiliser de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse et l'allaitement.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 1632-1639.*
- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 144, p. 542.*
- *1. La Revue Prescrire, avril 2013/Tome 33, n° 354, p. 275.*

### 8.3 Ezétimibe

- Céphalées.
- Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée).
- Élévation des enzymes hépatiques.
- On a rapporté des myalgies et une rhabdomyolyse, que le produit soit associé à une statine ou non.
- Réactions d'hypersensibilité : éruptions cutanées, angio-œdème.
- Arthralgies.
- Lithiases biliaires, cholécystite, pancréatite aiguë.
- Thrombopénie.
- On suspecte un effet cancérigène, qui fait encore l'objet d'investigations.
- Étant donné la possibilité d'une interférence avec la synthèse des stéroïdes, il est préférable de ne pas utiliser de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse et l'allaitement.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, p. 1308.*
- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 146.*

### 8.4 Résines échangeuses d'anions

- Troubles gastro-intestinaux très fréquents (nausées, constipation).
- Carence en vitamines liposolubles, en acide folique et en fer en cas d'utilisation prolongée de doses élevées.
- Anémie.
- Liaison de certains médicaments, e.a. les glycosides digitaliques, les antagonistes de la vitamine K, les fibrates et les statines sur la résine échangeuse d'anions. Des prises séparées sont recommandées.
- Étant donné la possibilité d'une interférence avec la synthèse des stéroïdes, il est préférable de ne pas utiliser de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse et l'allaitement.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 542.*

## 8.5 Acide nicotinique et acipimox

- Vasodilatation, bouffées de chaleur : très fréquentes. Palpitations, tachycardie, œdème.
- Céphalées et étourdissements : fréquents.
- Prurit, éruptions cutanées au début du traitement ; hyperpigmentation.
- Troubles gastro-intestinaux fréquents (diarrhée, nausées, vomissements, anorexie). Ulcère gastro-duodéal.
- Hépatotoxicité. Élévation des enzymes hépatiques, de l'acide urique et de la glycémie : fréquente.
- Anaphylaxie, y compris dès la première prise : rare.
- Crampes musculaires, myalgies, myopathie.
- Effet Antabuse.
- Étant donné la possibilité d'une interférence avec la synthèse des stéroïdes, il est préférable de ne pas utiliser de médicaments hypolipémiants pendant la grossesse et l'allaitement.
- Une spécialité combinant de l'**acide nicotinique** + du laropirant a été retirée du marché suite à une recommandation du Comité des Médicaments à Usage humain (CHMP). Cette recommandation était basée sur de nouvelles données issues d'une vaste étude (HPS2-THRIVE, non encore publiée), lors de laquelle l'association d'**acide nicotinique** + laropirant combinée avec une statine n'entraînait pas de diminution significative du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport à la prise d'une statine seule ; en outre, on a constaté une incidence accrue d'effets indésirables non fatals sévères chez les patients traités par cette association. Le CHMP a dès lors décidé que le rapport risques/bénéfices de l'association d'**acide nicotinique** + de laropirant est défavorable.<sup>1</sup>

- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
  - *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 2512-2515.*
  - *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 147.*
1. *Folia Pharmacotherapeutica mars 2013.*

## 8.6 Acides gras oméga 3

- Dyspepsie et troubles gastro-intestinaux, élévation modérée des enzymes hépatiques.
  - Rarement : problèmes cutanés.
  - Effet antithrombotique : saignements chez les patients traités conjointement par des antiagrégants plaquettaires.
- *Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique (consulté le 08/10/2013).*
  - *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 146.*



## Annexe 1. Publications exclues après lecture du texte intégral

| Reference  | Reason for exclusion   |
|--|--|
| Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. The American journal of medicine. 2009.   | <i>older search date than Jun 2010 and no quality assessment</i>   |
| Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. Journal of the National Cancer Institute. 2011.  | <i>population too specific</i>   |
| Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2012.   | <i>a more recent MTM explores these comparisons</i>  |
| Alexandre L, Clark AB, Cheong E, Lewis MP, Hart AR. Systematic review: potential preventive effects of statins against oesophageal adenocarcinoma. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2012.   | <i>more recent systematic review included (Singh_2013)</i>   |
| Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Benavente O, Zweifler RM, Callahan A, 3rd, et al. Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease: findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke; a journal of cerebral circulatio 2010. | <i>not original RCT. exploratory analysis</i>  |
| Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke; a journal of cerebral circulatio 2004.  | <i>more recent MA available (Manktelow 2009)</i>   |
| Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluatio Health technology assessment. 2008.   | <i>all intermediary endpoints and duration &lt;1y</i>  |
| Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, Demicco D, Deedwania P, Kostis JB, et al. Lipid lowering in patients with treatment-resistant hypertension: an analysis from the Treating to New Targets (TNT) trial. European heart journal. 2013.   | <i>not original RCT. non-prespecified analysis</i>   |
| Bardou M, Barkun A, Martel M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. Gut. 2010.  | <i>design</i>  |
| Berard E, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Ferrieres J. Cancer mortality according to lipid-lowering drugs and lipoproteins in a general populatio Current medical research and opinio 2011.  | <i>methodology: comparison</i>   |
| Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, Rapp S, Sink K, Toole JF, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Associatio 2012.  | <i>methodological: secondary analysis from RCT</i>   |
| Boudreau DM, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. Expert opinion on drug safety. 2010.   | <i>not a systematic review</i>   |
| Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2005.   | <i>no non-statin control group</i>   |
| Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. Journal of cardiovascular pharmacology. 2011.  | <i>methodo search and subgroup of no specific interest</i>   |
| Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. Survey of ophthalmology. 1996.  | <i>not a cohort study</i>  |
| Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. Acta neurologica Scandinavica. 2011.  | <i>another MA addressing this question already included. no quality appraisal, includes also 2 placebo-controlled trials</i> |
| Chang CH, Kusama M, Ono S, Sugiyama Y, Orii T, Akazawa M. Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan: a cohort study conducted using claims database and laboratory informatio BMJ ope 2013.   | <i>no control group</i>  |
| Chodick G, Heymann AD, Flash S, Kokia E, Shalev V. Persistence with statins and incident cataract: a population-based historical cohort study. Annals of epidemiology. 2010.   | <i>no statin-free control group</i>  |

|  |  |
|--|--|
| Choi HD, Shin WG. Safety and efficacy of statin treatment alone and in combination with fibrates in patients with dyslipidemia: a meta-analysis. <i>Current medical research and opinio</i> 2013.  | <i>unclear search. not available in belgian libraries</i>                                      |
| Collier DJ, Poulter NR, Dahlof 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. <i>Journal of hypertension</i> 2011.  | <i>post hoc analysis</i>   |
| Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. <i>Journal of clinical lipidology</i> . 2013.  | <i>no non statin control group</i>   |
| Danaei G, Rodriguez LA, Cantero OF, Logan R, Hernan MA. Observational data for comparative effectiveness research: an emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. <i>Statistical methods in medical research</i> . 2013.   | <i>statistical method</i>  |
| Danaei G, Tavakkoli M, Hernan MA. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins. <i>American journal of epidemiology</i> . 2012.  | <i>statistical methods</i>   |
| De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tataschiere A, et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2010.   | <i>data on statins difficult to extract. this endpoint is also reported in more recent MAs</i> |
| de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. <i>Archives of internal medicine</i> . 2010.  | <i>comment, no RCT</i>   |
| Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, Manson JE, Wu C, Martin LW, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. <i>Cancer epidemiology, biomarkers &amp; prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology</i> . 2013. | <i>not available in belgian libraries</i>  |
| Dong YH, Lin JW, Wu LC, Chen CY, Chang CH, Chen KY, et al. Examining the association between statins and lung cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi</i> . 2013.   | <i>population</i>  |
| Fong DS, Poon KY. Recent statin use and cataract surgery. <i>American journal of ophthalmology</i> . 2012.   | <i>case control</i>  |
| Fu JH, Mok V, Lam W, Wong A, Chu W, Xiong Y, et al. Effects of statins on progression of subclinical brain infarct. <i>Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)</i> . 2010.   | <i>nonclinical endpoints</i>   |
| Gao Y, Cao J, Lu XC, Liu XF, Ma C, Fan L. [Comparison on the effects of clopidogrel, statins combination in treating coronary artery disease among the elderly patients: a retrospective cohort study]. <i>Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi</i> . 2012.   | <i>language</i>  |
| Geng Q, Ren J, Chen H, Lee C, Liang W. Adverse events following statin-fenofibrate therapy versus statin alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clinical and experimental pharmacology &amp; physiology</i> . 2013.  | <i>not available in belgian libraries</i>  |
| Geng Q, Ren J, Chen H, Lee C, Liang W. Adverse events of statin-fenofibric acid versus statin monotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Current medical research and opinio</i> 2013.   | <i>not available in belgian libraries</i>  |
| Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F, Haan MN, Cramer C, Kalbfleisch J, et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. <i>Neurology</i> . 2009.  | <i>is a comment on a cohort trial</i>  |
| Gray SL, Aragaki AK, LaMonte MJ, Cochrane BB, Kooperberg C, Robinson JG, et al. Statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and physical performance in older wome <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2012.  | <i>endpoints</i>   |
| Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Nienaber CA, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. <i>International journal of cardiology</i> . 2013.  | <i>not a research question</i>   |
| Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. <i>The American journal of cardiology</i> . 2012.   | <i>inadequate search. included trials too short, too small or open label</i>                   |
| Hackam DG, Austin PC, Huang A, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. <i>Archives of neurology</i> . 2012.   | <i>endpoint</i>  |

|  |   |
|--|---|
| Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. At sea with SEAS: the first clinical endpoint trial for ezetimibe, treatment of patients with mild to moderate aortic stenosis, ends with mixed results and more controversy. Heart, lung & circulation 2009.   | <i>not original publication</i>   |
| Hebert PR, Evans D, Schneider WR, Rodriguez-Paz E, Hennekens CH. The need for increased utilization of statins after occlusive stroke. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2011.  | <i>not a systematic review</i>  |
| Jonathan E, Derrick B, Emma L, Sarah P, John D, Jane A, et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. Lancet. 2011.   | <i>this subgroup analysis is not a research question</i>                      |
| Josan K, Majumdar systematic review, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2008.  | <i>newer trials included in more recent MA (Mills 2011)</i>                   |
| Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Annals of internal medicine. 2009.   | <i>not a systematic review</i>  |
| Kalavrouziotis D, Buth KJ, Cox JL, Baskett RJ. Should all patients be treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor after coronary artery bypass graft surgery? The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, and beta-blockers after coronary artery bypass graft surgery. American heart journal. 2011. | <i>statin not focus of study</i>  |
| Kang S, Liu Y, Liu XB. Effects of aggressive statin therapy on patients with coronary saphenous vein bypass grafts: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Clinical therapeutics. 2013.   | <i>subgroup too specific</i>  |
| Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, et al. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. The American journal of cardiology. 2010.                            | <i>inadequate search dates; not a specific research question</i>              |
| Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. Journal of the American College of Cardiology. 2012.  | <i>not a subgroup of interest</i>   |
| Koton S, Molshatzki N, Bornstein NM, Tanne D. Low cholesterol, statins and outcomes in patients with first-ever acute ischemic stroke. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2012.  | <i>too small for relevant endpoint</i>  |
| Lai SW, Liao KF, Lin CL, Sung FC, Cheng YH. Statins use and female lung cancer risk in Taiwan. The Libyan journal of medicine. 2012.   | <i>methodology</i>  |
| Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2011.   | <i>all trials included in Jun; subgroup of no specific interest</i>           |
| Li L, Ambegaonkar BM, Reckless JP, Jick S. Association of a reduction in low-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular and cerebrovascular events among people with type 2 diabetes mellitus. European journal of preventive cardiology. 2013.  | <i>population</i>   |
| Liao YC, Hsieh YC, Hung CY, Huang JL, Lin CH, Wang KY, et al. Statin therapy reduces the risk of ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, and mortality in heart failure patients: a nationwide population-based cohort study. International journal of cardiology. 2013.  | <i>population</i>   |
| Ligthart SA, Moll van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. Vascular health and risk management. 2010.   | <i>more recent high quality systematic review available (Richardson 2013)</i> |
| Lonardo A, Loria P. Potential for statins in the chemoprevention and management of hepatocellular carcinoma. Journal of gastroenterology and hepatology. 2012.   | <i>not a systematic review</i>  |
| Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates--a pooled meta-analysis. American journal of therapeutics. 2010.   | <i>methodology not appropriate</i>  |
| Lustman A, Nakar S, Cohen AD, Vinker S. Statin use and incident prostate cancer risk: does the statin brand matter? A population-based cohort study. Prostate cancer and prostatic diseases. 2013.   | <i>not available in belgian libraries</i>                                     |
| Lutski M, Shalev V, Porath A, Chodick G. Continuation with statin therapy and the risk of primary cancer: a population-based study. Preventing chronic disease. 2012.  | <i>no statin-free control group</i>   |

|   |   |
|---|---|
| Ma T, Chang MH, Tien L, Liou YS, Jong GP. The long-term effect of statins on the risk of new-onset diabetes mellitus in elderly Taiwanese patients with hypertension and dyslipidaemia: a retrospective longitudinal cohort study. <i>Drugs &amp; aging</i> . 2012.   | <i>not available in Belgian libraries</i>   |
| McCullough PA, Ahmed AB, Zughuib MT, Glanz ED, Di Loreto MJ. Treatment of hypertriglyceridemia with fibric acid derivatives: impact on lipid subfractions and translation into a reduction in cardiovascular events. <i>Reviews in cardiovascular medicine</i> . 2011.  | <i>not a systematic review</i>  |
| McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2009.  | <i>more recent MA richardson 2013</i>   |
| McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia'. <i>International journal of geriatric psychiatry</i> . 2013.  | <i>not a reseach population</i>   |
| McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. <i>Stroke; a journal of cerebral circulatio</i> 2012.  | <i>unclear inclusion criteria (duration). combining placebo and low dose statin trials.</i>           |
| Meza V, Ganduglia C, Ciapponi A. Combined therapy with statins and fibrates for people with dyslipidaemia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2008.   | <i>protocol</i>   |
| Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. <i>QJM : monthly journal of the Association of Physicians</i> . 2011.  | <i>a more recent MTM (NACI 2013) adresses this question</i>   |
| Minder CM, Blaha MJ, Horne A, Michos ED, Kaul S, Blumenthal RS. Evidence-based use of statins for primary prevention of cardiovascular disease. <i>The American journal of medicine</i> . 2012.   | <i>not a systematic review</i>  |
| Mondul AM, Caffo B, Platz EA. Minimal detection bias in the inverse association between statin drug use and advanced prostate cancer risk: a simulation study. <i>Cancer epidemiology</i> . 2011.   | <i>desing</i>   |
| Mood GR, Bavry AA, Roukoz H, Bhatt DL. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary interventio <i>The American journal of cardiology</i> . 2007.   | <i>search question too specific, duration of included trials</i>                                      |
| Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high-versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. <i>Circulatio</i> 2012.  | <i>risk factor analysis</i>   |
| Moreno G, Mangione CM. Management of cardiovascular disease risk factors in older adults with type 2 diabetes mellitus: 2002-2012 literature review. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2013.  | <i>inadequate search</i>  |
| Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2009. | <i>analysis not prespecified</i>  |
| Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. <i>QJM : monthly journal of the Association of Physicians</i> . 2013.  | <i>endpoint available in more recent MA. inclusion criteria differ from ours (duration &gt; 4wks)</i> |
| Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. <i>European journal of preventive cardiology</i> . 2013.   | <i>publication not available in belgian libraries.</i>  |
| Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, Hirahara K, et al. Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study). <i>Drugs &amp; aging</i> . 2011.   | <i>not prespecified analysis</i>  |
| Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. <i>The American journal of cardiology</i> . 2013.  | <i>another MTM already included (Naci 2013)</i>   |



|   |  |
|---|--|
| Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2013.                      | <i>not a comparison of interest for observational studies</i>                                      |
| Ni Chroinin D, Asplund K, Asberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Diez-Tejedor E, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. <i>Stroke; a journal of cerebral circulation</i> 2013.                        | <i>intervention</i>  |
| Oliver MF. Cholesterol-lowering and cancer in the prevention of cardiovascular disease. <i>QJM : monthly journal of the Association of Physicians</i> . 2010.   | <i>design</i>  |
| O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. <i>The American journal of medicine</i> . 2008.   | <i>more recent MA included (manktelow 2009)</i>  |
| Palnum KH, Mehnert F, Andersen G, Ingeman A, Krog BR, Bartels PD, et al. Medical prophylaxis following hospitalization for ischemic stroke: age- and sex-related differences and relation to mortality. <i>Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)</i> . 2010.  | <i>endpoints of interest not extractable</i>   |
| Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. <i>Age and ageing</i> . 2010.   | <i>not a systematic review</i>   |
| Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. <i>The New England journal of medicine</i> . 2008.  | <i>no systematic search</i>  |
| Pradelli D, Soranna D, Scotti L, Zambon A, Catapano A, Mancina G, et al. Statins and primary liver cancer: a meta-analysis of observational studies. <i>European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)</i> . 2013.                       | <i>not an adequate systematic search</i>   |
| Preiss D, Sattar. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. <i>Current opinion in lipidology</i> . 2011.   | <i>not a systematic review</i>   |
| Quin JA, Hattler B, Bishawi M, Baltz J, Gupta S, Collins JF, et al. Impact of lipid-lowering medications and low-density lipoprotein levels on 1-year clinical outcomes after coronary artery bypass grafting. <i>Journal of the American College of Surgeons</i> . 2013.                                   | <i>post hoc analysis</i>   |
| Rahimi K, Majoni W, Merhi A, Emberson J. Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. <i>European heart journal</i> . 2012.  | <i>not a specific research question mortality endpoints available in more recent meta-analyses</i> |
| Ribeiro RA, Ziegelmann PK, Duncan BB, Stella SF, da Costa Vieira JL, Restelatto LM, et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. <i>International journal of cardiology</i> . 2013.                        | <i>direct comparison MA available with more recent search date</i>                                 |
| Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. <i>The Annals of pharmacotherapy</i> . 2012.  | <i>not available in belgian libraries. more recent MA available</i>                                |
| Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2008.  | <i>not a comparison of interest (eze+simva vs placebo)</i>   |
| Sano K, Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Kobayashi T, Fujioka D, et al. Comparative study of bezafibrate and pravastatin in patients with coronary artery disease and high levels of remnant lipoprotei. <i>Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society</i> . 2010.            | <i>design: open label</i>  |
| Schiattarella GG, Perrino C, Magliulo F, Iardi F, Serino F, Trimarco V, et al. Statins and the elderly: recent evidence and current indications. <i>Aging clinical and experimental research</i> . 2012.  | <i>not a systematic review</i>   |
| Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, Messig M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. <i>American heart journal</i> . 2011. | <i>post hoc endpoint, not a research question</i>  |

|  |  |
|--|--|
| Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. <i>Annals of internal medicine</i> . 2009.  | <i>this systematic review already included</i>   |
| Shimoyama S. Statins and gastric cancer risk. <i>Hepato-gastroenterology</i> . 2011.   | <i>not an adequate systematic search</i>   |
| Shinozaki T, Matsuyama Y, Iimuro S, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, et al. Effective prevention of cardiovascular disease and diabetes-related events with atorvastatin in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: adjusting for treatment changes using a marginal structural proportional hazards model and a rank-preserving structural failure time model. <i>Geriatrics &amp; gerontology international</i> . 2012. | <i>analyses as cohort study, randomisation not preserved</i>                           |
| Sillescu H, Amarencu P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. <i>Stroke; a journal of cerebral circulation</i> . 2008.  | <i>original trial included in different MA. this subgroup not of specific interest</i> |
| Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Geriatrics &amp; gerontology international</i> . 2013.  | <i>more recent MA Richardson 2013</i>  |
| Suh HS, Hay JW, Johnson KA, Doctor J. Comparative effectiveness of statin plus fibrate combination therapy and statin monotherapy in patients with type 2 diabetes: use of propensity-score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2012.  | <i>not a research population</i>   |
| 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. <i>Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic</i> . 2013.  | <i>very good methodology but Richardson 2013 has GRADE assessment.</i>                 |
| Tan M, Song X, Zhang G, Peng A, Li X, Li M, et al. Statins and the risk of lung cancer: a meta-analysis. <i>PloS one</i> . 2013.   | <i>not an adequate systematic search</i>   |
| Tan N, Klein EA, Li J, Moussa AS, Jones JS. Statin use and risk of prostate cancer in a population of men who underwent biopsy. <i>The Journal of urology</i> . 2011.  | <i>methodology and population</i>  |
| Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2011.  | <i>more recent version available</i>   |
| Thomas JE, Tershakovec AM, Jones-Burton C, Sayeed RA, Foody JM. Lipid lowering for secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. <i>Drugs &amp; aging</i> . 2010.  | <i>not a systematic review</i>   |
| Tsunoda R, Sakamoto T, Kojima S, Ogata Y, Kitagawa A, Ogawa H. Recurrence of angina pectoris after percutaneous coronary intervention is reduced by statins in Japanese patients. <i>Journal of cardiology</i> . 2011.   | <i>open label design</i>   |
| Wang J, Li C, Tao H, Cheng Y, Han L, Li X, et al. Statin use and risk of lung cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. <i>PloS one</i> . 2013.   | <i>more recent MA available (Deng_2013)</i>  |
| Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2013.  | <i>analysis not prespecified</i>   |
| Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2011.  | <i>no systematic search</i>  |
| Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. <i>Journal of clinical pharmacy and therapeutics</i> . 2010.  | <i>intermediary endpoints. insufficient data on hard endpoints</i>                     |
| Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. <i>Archives of internal medicine</i> . 2004.   | <i>more recent MA available.</i>   |
| Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2013.  | <i>better methodology Richardson 2013</i>  |
| Yan YL, Qiu B, Hu LJ, Jing XD, Liu YJ, Deng SB, et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic  | <i>combines statin high dose vs pla and high dose vs low dose.</i>                     |

|   |  |
|---|--|
| review and meta-analysis. European journal of clinical pharmacology. 2013.  | <i>statistical methods not ideal</i>   |
| Zhang Y, Zang T. Association between statin usage and prostate cancer prevention: a refined meta-analysis based on literature from the years 2005-2010. Urologia internationalis. 2013.   | <i>methodology</i>   |
| Zhang ZJ, Cheng Q, Jiang GX, Marroquin OC. Statins in prevention of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention--a meta-analysis of randomized clinical trials. Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society. 2010. | <i>design (duration included trials)</i>   |
| Zhou YH, Ye XF, Yu FF, Zhang X, Qin YY, Lu J, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke preventio BMC neurology. 2013.  | <i>meta-analysis included with more endpoints (Jun 2010). no new trials added.</i> |



## **Annexe 2. Quelques résultats issus de RCT individuelles**

Afin d'illustrer l'influence du risque initial sur la réduction du risque absolu et du NNT, nous annexons ici des résultats individuels de quelques études reprises dans les différentes méta-analyses. Ils sont classés approximativement , allant de risque faible à risque élevé.

| Ref                            | n    | Population  | Duration  | Comparison                    | Outcomes   | Results  |
|--------------------------------|------|---|-----------|-------------------------------|--|--|
| <b>AFCAPS/TexCAPS 1998(73)</b> | 6606 | <p>participants in Texas, USA; "Average" TC and LDL-C levels and below-average HDL-C levels</p> <p>TC, [180-264mg/dL];LDL-C, [130-190 mg/dL]; HDL-C, ≤ [45mg/dL]for men or ≤ [47 mg/dL] for women; and triglycerides, ≤ [400 mg/dL] mean age 58;</p> <p>None with any clinical evidence of CVD</p> <p>22% hypertension<br/>13% current smoker<br/>3.5% diabetes</p> | mean 5.2y | 20-40mg lovastatin vs placebo | <b>Acute major coronary events defined as fatal or nonfatal myocardial infarction, unstable angina, or sudden cardiac death (primary endpoint)</b> | <p>3.5% vs 5.5% at a mean of 5.2y<br/><i>rate: 0.68/100py vs 1.09/100py</i><br/><b>RR 0.63 (95%CI 0.50-0.79); SS</b></p> <p><b>NNT for a mean of 5.2 years : 49</b><br/><i>(based on crude rates)</i></p> <p><b>NNT per personyear: 244</b><br/><i>(based on rate/100py)</i></p>   |
|                                |      |   |           |                               | <b>MI (fatal and nonfatal)</b>   | <p>1.7% vs 2.9% at a mean of 5.2y<br/><i>rate: 0.33/100py vs 0.56/100py</i></p> <p><b>RR 0.60 (95%CI 0.43-0.83); SS</b></p> <p><b>NNT for a mean of 5.2 years: 84</b><br/><i>(based on crude rates)</i></p> <p><b>NNT per personyear: 434</b><br/><i>(based on rate/100py)</i></p> |
|                                |      |   |           |                               | <b>Fatal cardiovascular events</b>   | 0.10/100py vs 0.14/100py<br>NT   |
|                                |      |   |           |                               | <b>Total mortality</b>   | 0.46/100py vs 0.44/100py<br>NT 'similar'   |
|                                |      | <p>Remarks:<br/><i>Trial was stopped prematurely. To be terminated when 320 participants had experienced primary outcome event. Stopped when 267 had done at 5.2 years</i></p>  |           |                               |  | <p>Remarks:<br/><i>Trial was stopped prematurely. To be terminated when 320 participants had experienced primary outcome event. Stopped when 267 had done at 5.2 years</i></p>   |

|                     |      |  |           |                              |   |  |
|---------------------|------|--|-----------|------------------------------|---|--|
| <b>WOSCOP S(74)</b> | 6595 | men with hypercholesterolaemia (LDL-C $\geq$ 155 mg/dl) based in Scotland mean age 55 (44% current smoker) <u>&lt; 10% with clinical evidence of CVD</u> | mean 4.9y | 40 mg pravastatin vs placebo | <b>Nonfatal MI or death from CHD (primary endpoint)</b> | 5.5% vs 7.9% at 5 years<br><b>RRR 31(95%CI 17 to 43); SS</b><br><b>NNT for 5 years: 42</b> |
|                     |      |  |           |                              | <b>Fatal or nonfatal stroke</b>                         | 1.6% vs 1.6% at 5 years<br>RRR 11(-33 to 40)<br>NS   |
|                     |      |  |           |                              | <b>Death from all cardiovascular causes</b>             | 1.6% vs 2.3% at 5 years<br><b>RRR= 32(95%CI 3 to 53)</b><br><b>NNT for 5 years = 143</b>   |
|                     |      |  |           |                              | <b>Death from any cause</b>                             | 3.2% at 5 years vs 4.1% at 5 years<br>RRR: 22(0 to 40)<br>p=0.051; NS                      |

|                         |       |  |             |                                |   |  |
|-------------------------|-------|--|-------------|--------------------------------|---|--|
| <b>JUPITER 2008(75)</b> | 17802 | LDL-C<130 mg/dl<br>hs-CRP ≥2.0 mg/l<br>>50 years<br>None with any clinical evidence of CVD | median 1.9y | 20 mg rosuva statin vs placebo | <b>Myocardial infarction, stroke, arterial revascularization, hospitalization for unstable angina, or death from cardiovascular causes (primary endpoint)</b> | 1.60% vs 2.82% at a median of 1.9y<br><i>rate: 0.77/100py vs 1.36/100py</i><br><b>HR: 0.56 (95%CI 0.46 to 0.69); SS</b><br><br><b>NNT for 2 years: 95</b><br><i>(On the basis of Kaplan–Meier estimates)</i>   |
|                         |       |  |             |                                | <b>Any myocardial infarction</b>  | 0.35% vs 0.76% at a median of 1.9y<br><i>rate 0.17/100 py vs 0.37/100 py</i><br><b>HR: 0.46 (95%CI 0.30 to 0.70); SS</b><br><br><b>NNT for a median of 1.9y: 241</b><br><i>(based on crude rates)</i><br><b>NNT per personyear : 500</b><br><i>(based on rate/100py)</i> |
|                         |       |  |             |                                | <b>Myocardial infarction, stroke, or confirmed death from cardiovascular causes</b>   | 0.93% vs 1.76% at a median of 1.9y<br><i>rate 0.45/100py vs 0.85/100py</i><br><b>HR= 0.53 (95% CI 0.40 to 0.69)</b><br><br><b>NNT for a median of 1.9y: 120</b><br><i>(based on crude rates)</i><br><b>NNT per personyear: 250</b><br><i>(based on rate/100py)</i>       |
|                         |       |  |             |                                | <b>Any stroke</b>   | 0.37% vs 0.72% at a median of 1.9y<br><i>rate: 0.18/100py vs 0.34/100py</i><br><b>HR: 0.52 (95%CI 0.34-0.79); SS</b><br><br><b>NNT for a median of 1.9y: 287</b><br><i>(based on crude rates)</i><br><b>NNT per personyear: 625</b><br><i>(based on rate/100py)</i>      |
|                         |       |  |             |                                | <b>Any death</b>  | 2.22% vs 2.77% at a median of 1.9y<br><i>rate: 1.00/100py vs 1.25/100py</i><br><b>HR: 0.80 (95% CI 0.67-0.97); SS</b><br><br><b>NNT for a median of 1.9y= 182</b><br><i>(based on crude rates)</i><br><b>NNT per personyear: 400</b><br><i>(based on rate/100py)</i>     |
| <b>ASCOT-</b>           | 103   | Hypertensive   | median      | 10 mg                          | <b>Non-fatal MI* plus</b>   | 1.9% vs 3.0% at a median of  |

Remarks :  
*Stopped early with a follow-up of 1.9 years.*  
  
*Primary endpoint event rate higher than predicted .*



|                         |    |   |          |                                    |                                     |   |
|-------------------------|----|---|----------|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| <b>LLA<br/>2003(76)</b> | 05 | patients (aged 40–79 years) with at least three other cardiovascular risk factors* with non-fasting total cholesterol concentrations 6.5 mmol/L or less   | of 3-3 y | atorvas<br>tatin vs<br>placeb<br>o | <b>fatal CHD (primary endpoint)</b> | 3.3 years<br><i>rate 0.60/100py vs 0.94/100py</i><br><br><b>HR 0.64(95%CI 0.50 to 0.83); SS</b><br><br><b>NNT for a median of 3.3 years: 90</b><br><i>(based on crude rates)</i><br><b>NNT per personyear: 294</b><br><i>(based on rate/100 py)</i>                     |
|                         |    |   |          |                                    | <b>Fatal and nonfatal stroke</b>    | 1.7% vs 2.4% at a median of 3.3 years<br><i>rate 0.54/100py vs 0.74/100py</i><br><br><b>HR 0.73(95%CI 0.56-0.96); SS</b><br><br><b>NNT for a median of 3.3y: 143</b><br><i>(based on crude rates)</i><br><b>NNT per personyear: 500</b><br><i>(based on rate/100py)</i> |
|                         |    |   |          |                                    | <b>Cardiovascular mortality</b>     | 1.4% vs 1.6% at a median of 3.3 years<br><i>rate 0.44/100py vs 0.49/100py</i><br><br>HR 0.90 (95%CI 0.66-1.23)<br>NS  |
|                         |    |   |          |                                    | <b>All-cause mortality</b>          | 3.6% vs 4.1% at a median of 3.3y<br><i>rate 1.11/100py vs 1.28/100py</i><br><br>HR 0.87 (95%CI 0.71 – 1.06)<br>NS   |
|                         |    | *left-ventricular hypertrophy, other specified abnormalities on electrocardiogram, type 2 diabetes, peripheral arterial disease, previous stroke or transient ischaemic attack, male sex, age 55 years or older, microalbuminuria or proteinuria, smoking, ratio of plasma total cholesterol to HDL-cholesterol of 6 or higher, or premature family history of CHD. |          |                                    |                                     |   |

|                         |      |   |           |                              |  |  |
|-------------------------|------|---|-----------|------------------------------|--|--|
| <b>PROSPER 2002(77)</b> | 5804 | Elderly patients with a history of, or risk factors for, vascular disease (Raised risk of CV disease because of smoking, HTN, or DM) 70-82y | mean 3.2y | 40 mg pravastatin vs placebo | <b>Coronary death, non-fatal myocardial infarction, and fatal or non-fatal stroke (Primary endpoint)</b> | <p><b>all patients</b><br/>14.1% vs 16.2% at a mean of 3.2y<br/><b>HR= 0.85 (95% CI 0.74–0.97); SS</b></p> <p><b>NNT for a mean of 3.2y =48 (based on crude rates)</b></p> <p><b>subgroup previous vascular disease</b><br/>17.4% vs 21.7% at a mean of 3.2y<br/><b>HR 0.78(95%CI 0.66-0.93); SS</b></p> <p><b>NNT for a mean of 3.2y =23 (based on crude rates)</b></p> <p><b>subgroup no previous vascular disease</b><br/>11.4% vs 12.1% at a mean of 3.2y<br/>HR= 0.94(95%CI 0.77-1.15)<br/>NS</p> |
|                         |      |   |           |                              | <b>Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction</b>                                   | <p>10.1 % vs 12.2% at a mean of 3.2y</p> <p><b>HR= 0.81 (95%CI 0.69-0.94); SS</b></p> <p><b>NNT for a mean of 3.2y =48 (based on crude rates)</b></p>  |
|                         |      |   |           |                              | <b>Fatal or non-fatal stroke</b>   | <p>4.7% vs 4.5% at a mean of 3.2y<br/>HR 1.03 (95%CI 0.81-1.31)<br/>NS</p>   |
|                         |      |   |           |                              | <b>Vascular death</b>  | <p>4.7% vs 5.4% at a mean of 3.2y<br/>HR 0.85 (95%CI 0.67-1.07)<br/>NS</p>   |
|                         |      |   |           |                              | <b>All cause death</b>   | <p>10.3% vs 10.5% at a mean of 3.2y<br/>HR 0.97 (95%CI 0.83-1.14)<br/>NS</p>   |

|                      |      |   |             |                              |  |  |
|----------------------|------|---|-------------|------------------------------|--|--|
| <b>SSSS 1994(78)</b> | 4444 | Patients with angina pectoris or previous myocardial infarction and serum cholesterol 5.5-8.0 mmol/L on a | median 5.4y | 20 mg simvastatin vs placebo | <b>major coronary events: coronary death nonfatal definite or probable MI, silent MI, or resuscitated cardiac arrest(secondary</b> | <p>19% vs 28% at a median of 5.4y</p> <p><b>RR 0.66 (95%CI 0.59-0.75); SS</b></p> <p><b>NNT for a median of 5.4y: 11</b></p> |
|----------------------|------|---|-------------|------------------------------|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | lipid-lowering diet<br><br>(= 212mg/dl to 308mg/dl)<br>age 35-70y<br><br>26% hypertension<br>25% smokers |  |  | <b>endpoint)</b><br><b>All cardiovascular death (secondary endpoint)</b> | <i>(based on crude rates)</i><br>6.1% vs 9.3% at a median of 5.4y<br><br><b>RR 0.62(95%CI 0.52-0.80);</b><br><b>SS</b><br><br><b>NNT for a median of 5.4y:</b><br><b>31</b><br><i>(based on crude rates)</i> |
|  |  |  |  |  | <b>All death (primary endpoint)</b>                                      | 8.2% vs 11.5% at a median of 5.4y<br><br><b>RR 0.70 (95% CI 0.58-0.85);</b><br><b>SS</b><br><br><b>NNT for a median of 5.4y:</b><br><b>30</b><br><i>(based on crude rates)</i>                               |

|                       |      |   |           |                             |   |  |
|-----------------------|------|---|-----------|-----------------------------|---|--|
| <b>LIPID 1998(79)</b> | 9014 | The patients had a history of myocardial infarction or hospitalization for unstable angina and initial plasma total cholesterol levels of 155 to 271 mg per deciliter | mean 6.1y | 40mg pravastatin vs placebo | <b>Death due to CHD or nonfatal MI</b>                        | 12.3% vs 15.9% at a mean of 6.1y<br><b>RRR 24 (95%CI 15-32)</b><br><br><b>NNT for a mean of 6.1y: 28</b><br><i>(based on crude rates)</i>    |
|                       |      |   |           |                             | <b>Any MI</b>   | 7.4% vs 10.3% at a mean of 6.1y<br><b>RRR 29(95%CI 18-38); SS</b><br><br><b>NNT for a mean of 6.1y: 34</b><br><i>(based on crude rates)</i>  |
|                       |      |   |           |                             | <b>Any stroke</b>   | 3.7% vs 4.5% at a mean of 6.1y<br>RRR 19 (95%CI 0-34),<br>p=0.048<br><br><b>NNT for a mean of 6.1y: 125</b><br><i>(based on crude rates)</i> |
|                       |      |   |           |                             | <b>Death due to coronary heart disease (primary endpoint)</b> | 6.4% vs 8.3% at a mean of 6.1y<br>RRR 24 (95%CI 12-35); SS<br><br><b>NNT for a mean of 6.1y:53</b><br><i>(based on crude rates)</i>          |
|                       |      |   |           |                             | <b>Death due to cardiovascular disease</b>                    | 7.3% vs 9.6% at a mean of 6.1y<br>RRR 25(95%CI 13-35); SS<br><br><b>NNT for a mean of 6.1y: 43</b><br><i>(based on crude rates)</i>          |
|                       |      |   |           |                             | <b>Death from any cause</b>                                   | 11.0% vs 14.1% at a mean of 6.1y<br>RRR 22(95%CI 13-31); SS<br><br><b>NNT for a mean of 6.1y: 32</b><br><i>(based on crude rates)</i>        |

## Références

1. Willenheimer R. Statistical significance versus clinical relevance in cardiovascular medicine. *Progress in cardiovascular diseases*. 2001;44(3):155-67.
2. Chevalier P. Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk. *Minerva* 2009;8(2):24.
3. Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. *ACP journal club*. 2003;138(2):A11-2.
4. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. 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 trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
5. Taylor F, Huffman Mark D, Macedo Ana F, Moore Theresa HM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1).
6. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, 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(1):b2376.
7. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserneau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183(16):E1189-202.
8. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Archives of internal medicine*. 2010;170(12):1024-31.
9. Manktelow Bradley N, Potter John F. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
10. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health technology assessment*. 2007;11(14):1-160, iii-iv.
11. Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(22):2090-9.
12. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(1):37-45.
13. Allonen J, Nieminen MS, Lokki M, Parkkonen O, Vaara S, Perola M, et al. Mortality rate increases steeply with nonadherence to statin therapy in patients with acute coronary syndrome. *Clinical cardiology*. 2012;35(11):E22-7.
14. Eindhoven JA, Onuma Y, Oemrawsingh RM, Daemen J, van Nierop JW, de Jaegere PP, et al. Long-term outcome after statin treatment in routine clinical practice: results from a prospective PCI cohort study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;7(12):1420-7.
15. Makihara N, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Ago T, Kuroda J, et al. Statins and the risks of stroke recurrence and death after ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):211-5.
16. Palnum KH, Mehnert F, Andersen G, Ingeman A, Krog BR, Bartels PD, et al. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(3):802-7.

17. Cantu-Brito C, Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Gaxiola E, Albuquerque DC, Corbalan R, et al. Atherothrombotic disease, traditional risk factors, and 4-year mortality in a Latin American population: the REACH Registry. *Clinical cardiology*. 2012;35(8):451-7.
18. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*. 2013;381(9864):394-9.
19. Danaei G, Tavakkoli M, Hernan MA. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins. *American journal of epidemiology*. 2012;175(4):250-62.
20. Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9808):2013-20.
21. Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, Kearney PM, Sattar N, Perry I, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS one*. 2013;8(9):e72642.
22. Margolis KL, Davis BR, Baimbridge C, Ciocon JO, Cuyjet AB, Dart RA, et al. Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2013;15(8):542-54.
23. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *European heart journal*. 2011;32(20):2525-32.
24. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *European heart journal*. 2011;32(11):1409-15.
25. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.
26. Nilsson J, Ericsson C, Hamsten A. Bezafibrate following acute myocardial infarction: important findings from the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Fibrinolysis Proteolysis* 1997;suppl 1:159-62.
27. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes care*. 1998;21(4):641-8.
28. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(1):21-7.
29. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *Bmj*. 2002;325(7373):1139.
30. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):905-10.
31. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
32. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362(17):1563-74.
33. Patel AY, Pillarisetti J, Marr J, Vacek JL. Ezetimibe in combination with a statin does not reduce all-cause mortality. *Journal of clinical medicine research*. 2013;5(4):275-80.

34. 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. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(4):390-9.
35. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(20):2233-42.
36. 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;375(9716):735-42.
37. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen SJ, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1231-8.
38. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;75(4):1118-24.
39. Danaei G, Garcia Rodriguez LA, Fernandez Cantero O, Hernan MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes care*. 2013;36(5):1236-40.
40. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(24):2556-64.
41. Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes mellitus and cardiovascular events in older patients with myocardial infarction prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(3):315-22.
42. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Bmj*. 2013;346:f2610.
43. Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clinical therapeutics*. 2007;29(8):1761-70.
44. 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;340:c2197.
45. Mansi IA, Mortensen EM, Pugh MJ, Wegner M, Frei CR. Incidence of musculoskeletal and neoplastic diseases in patients on statin therapy: results of a retrospective cohort analysis. *The American journal of the medical sciences*. 2013;345(5):343-8.
46. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2013;159(10):688-97.
47. Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(9):1449-55.
48. Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013.
49. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(11):1427-34.
50. Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(23):2752-8.
51. Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(4):687-9.
52. Zhang XL, Geng J, Zhang XP, Peng B, Che JP, Yan Y, et al. Statin use and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2013;24(4):769-76.
53. Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(1):261-9.
54. Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2013.

55. Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(7):1721-30.
56. Wu XD, Zeng K, Xue FQ, Chen JH, Chen YQ. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(10):1855-60.
57. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323-32.
58. Deng Z, Zhang S, Yi L, Chen S. Can statins reduce risk of lung cancer, especially among elderly people? A meta-analysis. *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2013;25(6):679-88.
59. Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(6):620-9.
60. Cui X, Xie Y, Chen M, Li J, Liao X, Shen J, et al. Statin use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2012;23(7):1099-111.
61. Bansal D, Undela K, D'Cruz S, Schifano F. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2012;7(10):e46691.
62. Chan JM, Litwack-Harrison S, Bauer SR, Daniels NA, Wilt TJ, Shannon J, et al. Statin use and risk of prostate cancer in the prospective Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(10):1886-8.
63. Zhang XL, Liu M, Qian J, Zheng JH, Zhang XP, Guo CC, et al. Statin use and risk of kidney cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized trials. *British journal of clinical pharmacology*. 2013.
64. Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2013.
65. Sahi H, Koljonen V, Bohling T, Neuvonen PJ, Vainio H, Lamminpaa A, et al. Increased incidence of Merkel cell carcinoma among younger statin users. *Cancer epidemiology*. 2012;36(5):421-4.
66. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A, Sitaras NM. Use of statins and risk of haematological malignancies: a meta-analysis of six randomized clinical trials and eight observational studies. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;64(3):255-62.
67. Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer research*. 2011;71(5):1763-71.
68. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, et al. 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.
69. Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, Haas S, Stroup DF, Clout P, et al. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(5):530-7.
70. Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoeconomic safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *The American journal of cardiology*. 2010;106(11):1594-601.
71. Bonovas S, Nikolopoulos GK, Bagos PG. Use of fibrates and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 17 long-term randomized placebo-controlled trials. *PloS one*. 2012;7(9):e45259.
72. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *International journal of clinical practice*. 2004;58(7):653-8.
73. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of



AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;279(20):1615-22.

74. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(20):1301-7.

75. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2195-207.

76. Sever PS, Dahlof 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(9364):1149-58.

77. 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(9346):1623-30.

78. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.

79. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(19):1349-57.





Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,  
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI