

Les statines augmentent-elles le risque de démence?

**Par Taher Bennani
R1 médecine familiale
UMF Baie-des-Chaleurs**

30 mai 2014

PLAN DE LA PRÉSENTATION

- ▶ Quoi de neuf
- ▶ Introduction
- ▶ Objectif
- ▶ Méthode



PLAN DE LA PRÉSENTATION

- ▶ Résultats
- ▶ Discussion
- ▶ Conclusion
- ▶ Références



Quoi de ne neuf ?

... les dernières lignes directrices pour la dyslipidémie

- ▶ Identification de quatre groupes de candidats pour le traitement avec les statines :
 1. Tous les patients avec une maladie cardiovasculaire athérosclérotique
 2. Patients avec LDL-C \geq 5 mmol/L



Quoi de ne neuf ?

... les dernières lignes directrices pour la dyslipidémie

3. Diabétiques, âgés de 40 à 75 ans, dont les LDL-C sont de 2 à 5 mmol/L et sans évidence de maladie cardiovasculaire athérosclérotique
4. Patients sans preuve de maladie cardiovasculaire ou de diabète, mais dont les LDL-C sont de 2 à 5 mmol/L et dont le risque de maladie cardiovasculaire selon l'échelle de ASCVD risk estimator $\geq 7,5\%$



Quoi de ne neuf ?

... les dernières lignes directrices pour la dyslipidémie

- ▶ Selon une publication récente (12) par « The New England Journal of Medicine », les changements augmenteraient le nombre de patients admissibles à un traitement par statine à près de 13 millions de personnes aux États-Unis



Introduction

- ▶ Les statines sont bien tolérées et ont peu d'effets indésirables ; les plus communs étant les myopathies, les effets sur les enzymes du foie, de la diarrhée, et rarement la rhabdomyolyse
- ▶ Une déclaration récente de la Food and Drug Administration a ajouté un effet secondaire potentiel à ceux déjà connus, soit une possible augmentation des troubles cognitifs(1). Cette décision a été basée sur 60 patients qui ont eu une perte de mémoire associée aux statines



Introduction

- ▶ Malgré cet avertissement concernant les troubles cognitifs, la relation entre les statines et les fonctions cognitives reste inconnue



Objectif

- ▶ **Tenter d'explorer la relation entre les statines et la fonction cognitive**



Méthode

- ▶ La recherche de littérature a été effectuée sur Internet principalement grâce à PubMed, Medline et Google scholar.
- ▶ Les termes utilisés étaient : statines AND cognitive function, cognitive impairment, cognitive decline et Alzheimer disease.

Méthode

Les articles sélectionnés incluent :

- ▶ Les études de version anglaise et française
- ▶ Tous les devis d'études sauf les articles de revue systématique et les méta-analyses
- ▶ Les publications datant des 10 dernières années



Résultats

- ▶ Caractéristiques des articles choisis:
 - Trois études prospectives de cohorte et deux études randomisées à double-insu
 - Les covariantes ont été prises en considération dans tous les articles choisis afin de diminuer le risque de biais
 - Méthodologie semblable : tests neuropsychologiques utilisés à intervalles différents



Premier article

Use of statins and incidence of dementia
and cognitive impairment
Without dementia in a cohort study



Journal	: Neurology 2008
Type d'étude	: Étude de cohorte prospective
Lieu d'étude	: Sacramento, États-Unis
Durée d'étude	: 5 ans de 1998 à 2003
Nombre de participants	: 1674
Age des participants	: 60 ans et plus

130 participants ont développé une démence / Déficit Cognitif Sans Démence

28 (6%) des participants qui ont utilisé des statines contre 102 (8%) chez les patients qui ne les ont pas utilisées



- ▶ Cette étude conclut que les patients traités par statine sont moins susceptibles de développer une démence / Déficience Cognitive Sans Démence au cours d'un suivi de 5 ans
- ▶ Point faible: validité externe: l'étude était limitée aux Américains d'origine mexicaine



Deuxième article

Statins, risk of dementia, and cognitive
Function : secondary analysis of the Ginkgo
Evaluation of Memory Study



Journal : Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease, 2012

Type d'étude : Étude de Cohorte prospective

Lieu d'étude : Quatre centres médicaux universitaires, États-Unis

Durée d'étude : 6 ans

Nombre de participants : 3069

Age des participants : 75 ans ou plus



- ▶ Les statines peuvent ralentir le taux de déclin cognitif et retarder l'apparition de la MA et de la démence de toutes les causes chez les personnes âgées non connues avec trouble cognitif
- ▶ Les individus avec déficience cognitive légère peuvent ne pas bénéficier de la protection cognitive des statines



- ▶ Point faible: Données de cette étude tirées d'un essai clinique testant la capacité de Ginkgo biloba pour prévenir ou retarder le développement de la démence dans lequel l'utilisation des statines n'est pas l'exposition médicamenteuse principale
- ▶ Point fort: grande taille de l'échantillon : plus de 3000 participants

Troisième article

Lipid lowering agents, cognitive decline and dementia : The three-city study



Journal : Journal of Alzheimer's disease, 2012

Type d'étude : Étude de Cohorte prospective

Lieu d'étude : Trois villes françaises

Durée d'étude : 7ans

Nombre de participants : 6 830

Age des participants : 65 ans ou plus

Au cours des 7 années de suivi, 483 participants ont été diagnostiqués avec une démence de toute cause dont 332 avaient la maladie d'Alzheimer



- ▶ Cette étude n'a trouvé aucune preuve que les statines données en fin de vie réduisent le risque du déclin cognitif et de démence
- ▶ Point faible: L'exclusion des patients avec un âge avancé, un faible niveau d'éducation ou ayant une santé physique et mentale détériorée, peut entraîner une limitation de la généralisation des résultats



Quatrième article

Randomized Trial of the Effects of Simvastatin
on Cognitive Functioning in
Hypercholesterolemic Adults



Journal : The American Journal Of
Medicine, 2004

Type d'étude : Étude randomisée en double-
insu

Lieu d'étude : Southwestern Pennsylvania,
États-Unis

Durée d'étude : 6 mois

Nombre de participants : 308

Age des participants : entre 35 et 70 ans

- ▶ Dans cette étude, on évalue la différence de performance cognitive à des tests neuropsychologiques précis, plutôt que de recenser les nouveaux diagnostics de démence
- ▶ Cette étude montre des signes de détérioration mineure de la fonction cognitive mesurée par les tests neuropsychologiques
- ▶ Cette détérioration n'est pas manifestée par une baisse absolue de la performance, mais plutôt par un manque d'amélioration entre les évaluations de base et de post-traitement



- ▶ Points faibles:
 - Petit échantillon dans une durée d'étude courte
 - Liste de critères d'exclusion très longue éliminant les covariantes les plus importantes



Cinquième article

Randomized controlled trial of atorvastatin in
mild to moderate Alzheimer disease : LEADe
Study



Journal : Neurology 2010

Type d'étude : Étude internationale, multicentrique, en double aveugle, randomisée

Lieu d'étude : Pays et 87 sites inscrits : États-Unis (39), Allemagne (9), Canada (9), Royaume-Uni (8), Australie (7), Espagne (7), Afrique du Sud (5), Suède (5), Autriche (4), Danemark (4)

Durée d'étude : 72 semaines

Nombre de participants : 640

Age des participants : entre 50 et 90 ans

- Les patients ont été randomisés en double insu à l'atorvastatine 80 mg/jour ou un placebo pendant 72 semaines
- Pendant la période visée du traitement de 72 semaines, il n'y avait pas de différences significatives entre le placebo et l'atorvastatine selon les mesures d'issue primaire ou secondaire



- Pour le traitement de formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, cette étude a montré que l'atorvastatine n'a pas été associée à un bénéfice clinique significatif sur 72 semaines
- Point fort: Cette étude est considérée l'une des plus grandes et longues études randomisées testant à la fois l'efficacité et la sécurité des statines dans le traitement de la maladie Alzheimer.



Discussion

Les deux premières études analysées dans ce travail ont pu démontrer,

- ▶ D'une part que les patients traités par statine étaient moins susceptibles de développer une démence / Déficience Cognitive Sans Démence.
- ▶ D'autre part que les statines peuvent retarder l'apparition de la MA et de la démence de toutes causes chez les personnes âgées non connues avec trouble cognitif (4,5).



Discussion

- ▶ Dans les autres études analysées (6, 7, 8), les statines ont prouvé avoir un effet neutre ou légèrement positif sur la performance cognitive.
- ▶ Cela suggère donc qu'elles n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la cognition, surtout chez les sujets en fin de vie et chez les patients ayant déficience cognitive légère ou maladie d'Alzheimer.



Discussion

Une revue systématique récente publiée en 2013 (9) conclut que parmi les utilisateurs de statines :

- ▶ Les preuves de qualité moyenne ne proposent aucune augmentation de l'incidence de la démence ou de déficience cognitive légère, ni de changement dans les performances cognitives
- ▶ Les preuves de faible qualité ne proposent aucune augmentation de l'incidence de la maladie d'Alzheimer ni de la différence dans la performance cognitive



Discussion



CONCLUSION

En somme, la revue de la littérature m'a permis de constater que les données publiées ne prouvent pas que les statines ont un effet négatif sur la fonction cognitive



MA CONCLUSION

- Les avantages cardiovasculaires et les avantages cognitifs quoique minimes et douteux, l'emportent sur le risque du trouble cognitif associé à l'utilisation des statines
- Par conséquent, les données actuelles ne modifient pas ma pratique en ce qui concerne l'utilisation des statines



**Tableau récapitulatif des articles
sélectionnés**

Articles	Type d'étude	Patients	Durée	Tests d'évaluation cognitive	Résultats
1 Cramer	Étude de Cohorte prospective	N=1674	5 ans	3MSE, SEVLT, SENAS, IQCODE	Les patients traités par statine étaient moins susceptibles de développer une démence / déficience cognitive sans démence
2 Bettermann		N= 3069	6 ans	3MSE, CDR, ADAS-co	Les statines peuvent ralentir le taux de déclin cognitif et de retarder l'apparition de la MA et de la démence toutes causes chez les personnes âgées non connues avec trouble cognitive
3 Ancelin		N=6830	7 ans	Neurocognitive tests dont MMSE	Aucune preuve que les statines données en fin de vie réduisent le risque du déclin cognitif et de démence
4 Muldoon	Étude randomisée en double aveugle	N=308	6 mois	Digit Vigilance, Elithom Masez, recuring words, Grooved big board, Digit symbol, stroop interference, Trail making B, Digit span, Mirror tracing, 4-word short-term Memory	Détérioration mineure de la fonction cognitive
5 Feldman	Étude internationale, multicentrique, en double aveugle, randomisé	N= 640	72 semaines	ADAS-cog 11-item, 70-point scale, ADCS-CGIC	il n'y a pas de différences significatives entre Placebo et Atorvastatine

Références

- ▶ 1-Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. Pharmacotherapy. 2003;23:871-80. [PMID: 12885101]

- ▶ 2-Golomb BA, Criqui MH, White H, Dimsdale JE. Conceptual foundations of the UCSD statin study. Arch Intern Med 2004;164:153-62. DOI 10.1001/archinte.164.2.153

- ▶ 3-Saher G, Simons M. Cholesterol and myelin biogenesis. Subcell Biochem 2010;51:489-508. DOI 10.1007/978-90-481-8622-8

- ▶ 4-Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. Neurology. 2008;71:344-50. [PMID: 18663180]



Références

- ▶ 5-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. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21:436-44. [PMID: 21236699]
- ▶ 6-Ancelin ML, Carrière I, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rouaud O, Fourlanos S, et al. Lipid lowering agents, cognitive decline, and dementia: the three-city study. J Alzheimers Dis. 2012;30:629-37. [PMID: 22451317]
- ▶ 7-Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. Am J Med. 2004;117:823-9. [PMID: 15589485]



Références

- ▶ 8-Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al; LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. Neurology. 2010;74:956-64. [PMID: 20200346]
- ▶ 9-Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. Ann Intern Med 2013; 159:68 Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. Ann Intern Med 2013; 159:688.8.
- ▶ 10-Neutel CI, Morrison H, Campbell NRC, de Groh M. Statin use in Canadians: trends, determinants and persistence. Can J Public Health 2007; 98:412-6.



Références

- ▶ 11-Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 Nov 7
- ▶ 12-Michael J. Pencina, Ph.D., Ann Marie Navar-Boggan, Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample M.P.H. N Engl J Med 2014; 370:1422-1431 [April 10, 2014](#)



