



# Mon patient est trop âgé pour une statine : mythes et réalités

Rev Med Suisse 2015; 11: 2110-4

V. Steenpass  
A. Tahar Chaouche  
F. Mach  
J.-L. Reny  
G. Ehret

## My patient is too old for a lipid-lowering therapy: myths and reality

Lipid-lowering treatment in the elderly patient is conditioned by a high incidence and prevalence of cardiovascular disease in the setting of a limited remaining life span. The clinical benefit of statin therapy can be seen after a few months, thus supporting use in secondary prevention even when the lifespan is restricted to a few years. Recent guidelines propose the use of moderate doses in the elderly > 75 years. The evidence for treatment in primary prevention is weaker and the evaluation of the total cardiovascular risk is complicated by the high baseline risk of many elderly. Rational treatment decisions should be based on biologic rather than chronologic age. Statins are generally well tolerated in the elderly, requiring clinical monitoring only, with particular attention to pharmacokinetic interactions and renal failure.

La thérapie hypolipémiante du patient âgé se situe entre une incidence et une prévalence élevées de maladies cardiovasculaires et une durée de vie restante limitée. Le bénéfice clinique rapide après introduction d'une statine (mois) justifie son indication en prévention secondaire même si la durée de vie est limitée à quelques années. Les guidelines actuelles proposent une posologie modérée chez les patients âgés de > 75 ans. L'évidence concernant la prévention primaire est plus faible. La décision thérapeutique se complique par un risque de base élevé pour une grande partie des patients âgés et devrait tenir compte de l'âge biologique plutôt que chronologique. Le traitement par statine est en général bien supporté, ne requérant qu'un suivi clinique régulier, tenant compte des interactions pharmacocinétiques et de la fonction rénale.

## INTRODUCTION

Dans la pratique ambulatoire et hospitalière, l'indication à un traitement hypolipémiant chez une personne âgée est souvent sujet à questionnement. Nous allons nous concentrer sur l'utilisation clinique des statines (inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase) dans cet article, bien qu'il existe d'autres hypolipémiants disponibles<sup>1</sup> et en cours de développement.<sup>2</sup> Les mesures hygiénodietétiques sont toujours la base de la prévention cardiovasculaire et ne seront pas abordées ici. Le rôle des statines est particulièrement important du fait de leur efficacité démontrée pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire dans de nombreuses études qui incluent un certain nombre de patients âgés. On constate en pratique qu'un grand nombre de patients âgés sont actuellement traités par statine. On retrouve ainsi des pourcentages allant jusqu'à 40% en Australie chez les personnes de 65 ans et plus.<sup>3</sup>

Pour une évaluation optimale du rapport bénéfice-risque, il est primordial de garder à l'esprit les données fondamentales épidémiologiques cardiovasculaires chez la personne âgée: un grand nombre des décès après 65 ans (34,2%) sont dus à des causes cardiovasculaires en Suisse et après 85 ans, les causes cardiovasculaires sont responsables de 42% des décès.<sup>4</sup> Par contre, comme la durée de vie restante est réduite chez le patient âgé, le risque de mortalité cardiovasculaire cumulé pour le reste de la vie est diminué. L'amplitude du bénéfice des statines dépend: a) du risque cardiovasculaire de base; b) de la rapidité de l'effet après l'introduction des statines; c) des effets indésirables médicamenteux et d) d'un éventuel souhait de ne pas vouloir prolonger la vie d'un patient. Dans cet article, nous allons aborder l'évidence actuelle concernant ces quatre points.

## «Je souhaite traiter mon patient très âgé avec une statine parce qu'il est à haut risque cardiovasculaire»

En raison du vieillissement de la population et de la survie cardiovasculaire améliorée, la prévalence des maladies cardiovasculaires augmente chez les patients très âgés,<sup>5</sup> donnant une importance particulière aux mesures de préventions primaire et secondaire.



Le Groupe de travail lipides et athérosclérose de la Société suisse de cardiologie (GSLA), la Société européenne de cardiologie (ECS) et la Société européenne d'athérosclérose (EAS) proposent une estimation du risque d'événement coronarien à dix ans ([www.gsla.ch](http://www.gsla.ch), [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)) afin de déterminer l'indication au traitement de statine ainsi que la cible thérapeutique.<sup>6</sup> L'estimation du risque se complique chez les patients âgés car ils représentent une catégorie à risque élevé même en prévention primaire et l'algorithme ne permet pas une estimation précise du risque au-delà de 75 ans. S'ajoutent à cela les patients à haut risque: a) de maladie cardiovasculaire connue (prévention secondaire); b) de diabète de type 2; c) d'insuffisance rénale chronique et d) ayant des valeurs très élevées d'un facteur de risque<sup>1,6</sup> (par exemple, hypercholestérolémie familiale ou HTA résistant au traitement).

En *prévention primaire*, l'ECS et l'EAS proposent l'administration rapide d'une statine à partir d'un risque de mortalité cardiovasculaire sur dix ans de 5% selon l'échelle SCORE et d'un taux LDL  $\geq 2,5$  mmol/l.<sup>1</sup> En Suisse, le GSLA recommande un traitement hypolipémiant à partir d'un risque cardiovasculaire de 10% (risque intermédiaire) selon l'échelle PROCAM et d'un taux de LDL  $\geq 3,4$  mmol/l.<sup>1,6,7</sup> En *prévention secondaire*, tout patient avec maladie coronarienne ou autre maladie athéroscléreuse symptomatique (accident ischémique cérébral, artériopathie périphérique et similaires) a une indication à une statine indépendamment du taux de LDL.<sup>1,6</sup> Les guidelines européennes suggèrent de traiter un patient âgé de la même manière qu'un patient plus jeune, avec la seule limitation de commencer à des doses plus faibles et d'augmenter progressivement aux doses maximales tolérées. Les nouvelles recommandations de l'Association américaine de cardiologie (ACC/AHA)<sup>8</sup> proposent une approche similaire: chez le patient  $> 75$  ans avec indication d'un traitement par statine (LDL  $> 4,9$  mmol/l, diabète à haut risque ou prévention secondaire), une posologie d'intensité moyenne est utilisée.

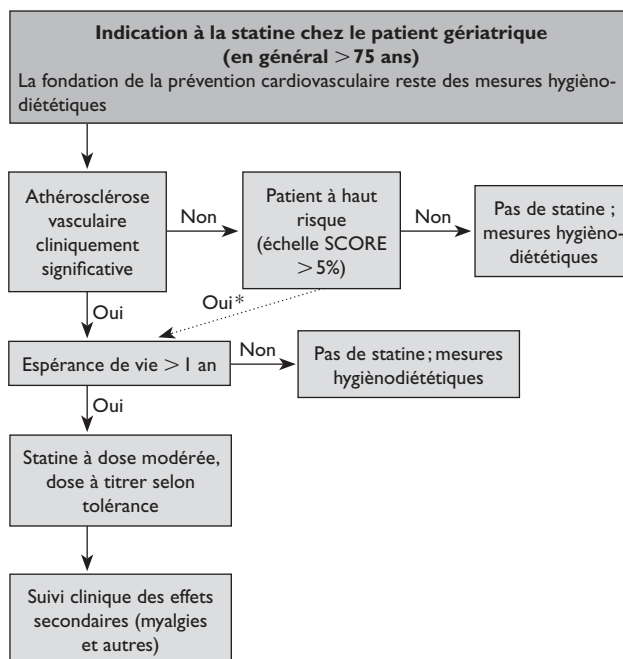
Il n'existe pas de grande étude randomisée contrôlée concernant l'introduction d'une statine chez les patients  $> 80$  ans en prévention primaire.<sup>5</sup> Pour une liste détaillée des études qui démontrent l'efficacité des statines en préventions primaire et secondaire, nous référons les lecteurs aux articles précédents dans cette revue.<sup>9,10</sup> En ce qui concerne la *prévention secondaire*, les données sont plus solides et confirment le bénéfice d'un traitement de statine chez les patients âgés. Parmi les données plus récentes, deux méta-analyses incluant des patients  $> 65$  ans ont démontré une réduction de la mortalité de 15,3-18,7%<sup>11</sup> ainsi que de la survenue d'événements cardiovasculaires de 22% pour les infarctus de myocarde et de 28% pour les accidents vasculaires cérébraux.<sup>12</sup> Dans quatre des études incluses dans la méta-analyse, la limite d'âge est de 80 ans. La tranche d'âge  $> 80$  ans n'est spécifiquement représentée que par cinq études observationnelles,<sup>5</sup> qui ont démontré un effet identique par rapport aux études randomisées contrôlées des patients plus jeunes. Concernant la *prévention primaire*, une méta-analyse, publiée en 2013, incluant huit études randomisées contrôlées avec des patients  $\geq 65$  ans, a mis en évidence une réduction relative de 39% de l'incidence d'infarctus de myocarde et de 24%

d'accidents vasculaires cérébraux, mais pas de réduction de la mortalité totale.<sup>13</sup> Deux études observationnelles récentes,<sup>14,15</sup> incluant des patients âgés de plus de 80 ans, ont démontré des résultats discordants par rapport à une réduction de la mortalité. En résumé: le patient âgé en prévention secondaire bénéficiera du traitement par statine permettant une forte diminution des événements cardiovasculaires (figure 1).

### «Mon patient a 94 ans et il est peu probable qu'il vive encore dix ans – est ce que j'ai le droit d'arrêter la statine?»

Le concept de l'âge a une composante biologique et chronologique et il est très clair qu'à un âge chronologique donné chez plusieurs patients, il existe une hétérogénéité physiologique importante. En fonction des comorbidités et de l'état fonctionnel, l'espérance de vie varie du double au triple pour des patients  $> 70$  ans et  $> 85$  ans respectivement.<sup>16</sup> Il paraît donc évident qu'il n'est pas toujours utile d'appliquer une limite d'âge chronologique pour choisir les modalités d'un traitement préventif, comme c'est le cas dans les recommandations actuelles. Il en découle aussi qu'il est impossible de déterminer une limite d'âge pour débiter un traitement de statine, avec l'inconvénient cependant de l'absence d'étude randomisée contrôlée après 80 ans.

La notion du délai pour atteindre le bénéfice du traitement est importante à prendre en compte. Si l'espérance de vie est inférieure au temps nécessaire pour obtenir un



**Figure 1. Algorithme pour l'introduction ou la poursuite d'une statine chez le sujet âgé**

\*: l'indication à l'utilisation d'une statine peut être évaluée (prévention primaire). Echelle SCORE ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)).



bénéfice suite à la mise en place d'un traitement, ce bénéfice escompté ne sera pas atteint, rendant le traitement futile.<sup>17</sup> Il est maintenant très clair que l'effet des statines commence rapidement, avec des effets sur l'endothélium après trois jours de traitement seulement.<sup>18</sup> Des effets sur les critères de jugement cliniques sont observés après trois mois de traitement et seraient vraisemblablement vus plus tôt si un très grand collectif était évalué.<sup>19</sup> En résumé : il n'y a pas de limite d'âge pour débiter un traitement par statine. L'action des statines est rapide, mais un traitement est souvent futile si l'espérance de vie attendue est < 1 an.

### «Les personnes âgées ont plus fréquemment des effets indésirables des statines, est-ce que je dois m'inquiéter?»

Sur la base de données chez les patients âgés de 65 à 80 ans, l'utilisation de statines est démontrée comme bien tolérée et sûre avec une réduction de l'incidence annuelle d'événement cardiovasculaire de 10% avec chaque réduction de 1 mmol du LDL.<sup>20</sup> Des études randomisées contrôlées incluant spécifiquement des patients insuffisants cardiaques, rénaux ou hépatiques, n'ont retrouvé que peu d'effets secondaires.<sup>5</sup>

La myopathie ou une élévation des transaminases sont les effets indésirables classiques du traitement par statine et surviennent respectivement à une fréquence d'environ 10 et 1%.<sup>21,22</sup> Une surveillance adéquate clinique et un dosage des transaminases et des créatines kinases (CK) en début

de traitement sont recommandés (point de départ en cas de survenue de symptômes cliniques). Un suivi systématique des transaminases ou des CK n'est pas recommandé. Le risque de rhabdomyolyse est souvent suspecté chez les patients âgés, cependant l'évidence clinique est limitée.<sup>5</sup> Dans la population générale, le risque est plutôt faible. Vu qu'un grand nombre de patients âgés sont traités avec plusieurs médicaments, il est important de prêter une attention particulière aux interactions pharmacocinétiques (macrolides, entre autres), particulièrement quand le traitement inclut une statine lipophile métabolisée par le cytochrome P450 3A4.<sup>23</sup> En présence d'une insuffisance rénale, certaines statines nécessitent une adaptation posologique. Généralement, chez les patients âgés, le risque de déshydratation et d'insuffisance rénale aiguë est élevé, augmentant le risque de complications médicamenteuses.<sup>24</sup>

En ce qui concerne les effets secondaires plus complexes de type *retentissement fonctionnel* dans le quotidien des patients fragiles et polymorbides, il a été difficile d'éviter les facteurs confondants et d'établir une relation de causalité dans les études observationnelles existantes. Aucune étude n'a pu montrer une aggravation des fonctions physiques ou une augmentation du taux d'institutionnalisation.<sup>5</sup> En résumé : chez le patient âgé traité par statine, il faut prêter une attention particulière aux interactions médicamenteuses et prévoir une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale et surtout exercer une surveillance clinique (tableau 1).

**Tableau 1. Résumé des principaux effets indésirables sous traitement par statine**

(Adapté de réf.<sup>5,20-24</sup>).

Effets secondaires	Risques	Prises en charge
<b>Douleurs musculaires</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Survenue fréquente (environ 10%)</li><li>• Lien causal avec le traitement souvent peu clair</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surveillance clinique accrue</li><li>• Pas de contrôle laboratoire systématique sauf en cas de suspicion clinique</li><li>• Réduction de la posologie</li><li>• Changement de molécule</li><li>• Arrêt de traitement en cas d'atteinte importante de la qualité de vie</li></ul>
<b>Élévation des créatines kinases (CK)</b> (< 3x la norme) <b>Myopathie</b> (douleurs musculaires + CK < 10x la norme) <b>Rhabdomyolyse</b> (CK > 10x la norme)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evidence clinique faible d'un risque augmenté chez les personnes âgées</li><li>• 10,4 par 100 000 personnes/année (tout âge)</li><li>• 3,4 par 100 000 personnes/année (tout âge)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surveillance clinique accrue</li><li>• Réduction de la posologie</li><li>• Changement de molécule</li><li>• Arrêt de traitement en cas d'atteinte importante de la qualité de vie</li><li>• Bilan étiologique</li></ul>
<b>Élévation des transaminases</b> (> 3x la norme)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Environ 1% des patients</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pas de contrôle de laboratoire systématique sauf en cas de suspicion clinique</li><li>• Réduction de la posologie</li><li>• Changement de molécule</li></ul>
<b>Retentissement fonctionnel</b> – fragilité – activité physique – entrée en institution	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pas de risque augmenté démontré par les études observationnelles</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surveillance globale</li></ul>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risque augmenté en cas de<ul style="list-style-type: none"><li>– polymédication</li><li>– prescription de statine lipophile</li><li>– insuffisance rénale</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Revue détaillée du traitement médicamenteux</li></ul>



## «Mon patient a une espérance de vie attendue d'un an: est-ce que j'arrête le traitement par statine?»

Dans toute situation palliative, l'arrêt d'un traitement par statine se justifie. En gériatrie, cela s'applique également aux patients déments au stade avancé, ayant une espérance et une qualité de vie limitées dans ce contexte.<sup>25</sup> Il est difficile de chiffrer une espérance de vie à partir de laquelle un traitement par statine est futile, mais vu que le délai pour obtenir un effet clinique avec des statines est de l'ordre de mois, une année d'espérance de vie minimale semble une règle acceptable (figure 1).

En cas de persistance d'effets secondaires ayant des répercussions sur la qualité de vie malgré la réduction posologique et le changement de molécule, l'arrêt du traitement est justifié. Parfois, nous rencontrons des situations de polymédication et comorbidité extrêmes pour lesquelles il est justifié de mettre la priorité sur la qualité de vie du patient et d'arrêter tout traitement préventif de manière pragmatique. En résumé: il faut arrêter le traitement de statine en cas de futilité du traitement.

### CONCLUSION

Les statines sont efficaces dans la prévention d'événements cardiovasculaires chez le patient âgé. La durée du traitement est souvent limitée en fonction de l'âge biologique, mais la prévalence et l'incidence des maladies cardiovasculaires sont telles dans ce groupe de patients que même des traitements de plus courte durée ont des effets bénéfiques. Le profil d'effets indésirables est favorable si certaines précautions sont respectées.

Par le facteur de risque cardiovasculaire «âge», le patient âgé est souvent déjà à haut risque et le niveau d'évidences des essais randomisés contrôlés est satisfaisant pour les patients <80 ans en prévention secondaire. En plus des facteurs de risque cardiovasculaires, la décision de mise en place d'un traitement par statine doit être guidée par l'état général du patient et son espérance de vie. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### Implications pratiques

- > Vu le nombre de patients âgés et la forte prévalence de maladies cardiovasculaires dans cette population, le risque de mortalité de cause cardiovasculaire dans la tranche d'âge gériatrique est très important
- > En prévention primaire chez le patient > 80 ans, il n'y a pas de preuve par essai randomisé pour débiter un traitement de statine, mais une approche individualisée peut se discuter avec le spécialiste selon l'espérance de vie
- > En prévention secondaire, le patient âgé à haut risque, chez qui le traitement par statine n'est pas futile (cf. infra), bénéficiera largement du traitement avec une forte diminution des événements cardiovasculaires
- > Il n'y a pas de limite d'âge pour le traitement de statine. L'action des statines est rapide, mais un traitement est souvent futile si l'espérance de vie attendue est < 1 an. Il faut arrêter le traitement par statine en cas de futilité du traitement
- > Chez le patient âgé traité par statine, il faut prêter une attention particulière aux interactions médicamenteuses et adapter le traitement en cas d'insuffisance rénale

### Adresse

Drs Veronika Steenpass,<sup>1,2</sup> Aurélie Tahar Chaouche,<sup>1,2</sup> Georg Ehret,<sup>3</sup> Prs François Mach<sup>3</sup> et Jean-Luc Reny<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de médecine interne et de réhabilitation

<sup>2</sup> Service de gériatrie

<sup>3</sup> Service de cardiologie

HUG, 1211 Genève 14

veronika.steenpass@hcuge.ch

aurelie.tahar@hcuge.ch

jean-luc.reny@hcuge.ch

georg.ehret@hcuge.ch

francois.mach@hcuge.ch

### Bibliographie

- 1 \* European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- 2 Gencer B, Lambert G, Mach F. PCSK9 inhibitors. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14094.
- 3 Morgan TK, Williamson M, Pirotta M, et al. A national census of medicines use: A 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older. *Med J Aust* 2012;196:50-3.
- 4 Principales causes de décès: Office fédéral de la santé; 2013.
- 5 \*\* Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: A clinical review. *JAMA* 2014;312:1136-44.
- 6 Moser M, Gencer B, Rodondi N. Prise en charge des dyslipidémies en 2014. *Rev Med Suisse* 2014;10:518-24.
- 7 \* Klose G, Beil FU, Dieplinger H, et al. New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk: Statement of the D\*A\*CH Society for Prevention of Cardiovascular Diseases, the Austrian Atherosclerosis Society and the Working Group on Lipids and Atherosclerosis (AGLA) of the Swiss Society for Cardiology. *Internist (Berl)* 2014;55:601-6.
- 8 \* Stone NJ, Robinson JG, 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. *Circulation* 2014;129:S1-45.
- 9 Bosshard Taroni W, Büla C, Darioli R. Statines et personnes âgées: limites à la prescription? *Rev Med Suisse* 2005;1:2512-7.
- 10 Doser Joz-Roland N, Büla C, Rodondi N. Faut-il traiter les dyslipidémies chez les personnes âgées et très âgées? *Rev Med Suisse* 2009;5:2211-8.
- 11 Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: A hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
- 12 Yan YL, Qiu B, Hu LJ, et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:2001-9.
- 13 Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
- 14 Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, et al. Statin use and clinical outcomes in older men: A prospective population-based study. *BMJ Open* 2013;3.
- 15 Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, Stessman J. Cholesterol, statins, and longevity from age 70 to 90 years. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:883-8.
- 16 Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: A framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2750-6.
- 17 Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC. Incorporating lag time to benefit into prevention decisions for older adults. *JAMA* 2013;310:2609-10.
- 18 Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, et al. Cerivastatin,



a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-9.

**19** Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. *Am J Cardiol* 1993;72:1031-7.

**20 \*** Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 rando-

mised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.

**21** Smith CC, Bernstein LJ, Davis RB, Rind DM, Shmerling RH. Screening for statin-related toxicity: The yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med* 2003;163:688-92.

**22** Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: Impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.

**23** Szadkowska I, Stanczyk A, Aronow WS, et al. Statin

therapy in the elderly: A review. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50:114-8.

**24** Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: «There's got to be a happy medium». *JAMA* 2010;304:1592-601.

**25** Holmes HM, Sachs GA, Shega JW, et al. Integrating palliative medicine into the care of persons with advanced dementia: Identifying appropriate medication use. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1306-11.

\* **à lire**

\*\* **à lire absolument**