

Faut-il traiter les dyslipidémies chez les personnes âgées et très âgées ?



Rev Med Suisse 2009; 5: 2211-8

N. Doser Joz-Roland
C. Büla
N. Rodondi

Should we treat dyslipidemia in the elderly and the oldest old ?

Therapy of dyslipidemia in the elderly and the oldest old remains controversial. Several studies have shown benefits of statins on secondary prevention of cardiovascular disease in older adults up to 80 years, but data remain scarce after that age. Fewer studies have assessed the impact of statins in primary prevention in the elderly. Most studies have not included adults older than 75 years, and absolute risk reduction is far lower compared to secondary prevention. Use of statins for primary prevention in this age group should be based on individual decision, taking into account patient's functional and cognitive status, comorbidities and other therapies to avoid drugs interactions, with the help of shared-decision making.

Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique des statines sur le risque de récurrence de maladies cardiovasculaires (prévention secondaire) jusqu'à 80 ans, mais au-delà de cet âge, les données restent limitées. En prévention primaire, peu d'études ont inclus des personnes âgées de plus de 75 ans, et le bénéfice en termes de réduction du risque absolu est nettement plus faible qu'en prévention secondaire. L'utilité d'un traitement par statines doit être discutée au cas par cas, en tenant compte de l'état fonctionnel, des comorbidités et d'une décision partagée avec le patient.

Dans la pratique, en sus de l'âge et de l'espérance de vie, la décision de traiter ou non nécessite de prendre en compte la présence de comorbidités, l'état fonctionnel et cognitif du patient, ainsi qu'une polymédication éventuelle.

INTRODUCTION

Depuis l'article de revue sur la prise en charge des dyslipidémies chez les personnes âgées publié en 2005,¹ de nouvelles études ont évalué les traitements hypolipémiants dans cette population et de nouveaux médicaments ont été commercialisés. Ces nouvelles études ont aussi évalué des stratégies de prise en charge intensive et l'utilisation de dosages médicamenteux plus élevés.

A la lumière de ces nouvelles données, le présent article vise à résumer les différents aspects à considérer pour décider ou non de traiter une hypercholestérolémie chez une personne âgée en prévention primaire ou secondaire. Nous ne parlerons pas de la prise en charge des hypertriglycéridémies, récemment discutée dans ce journal² et pour laquelle il n'y a que peu d'études spécifiques à la personne âgée.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le vieillissement de la population a comme corollaire une augmentation du nombre de personnes âgées atteintes de maladies cardiovasculaires. Chez les plus de 65 ans, la prévalence des maladies cardiovasculaires est évaluée à 25% chez les hommes et 15% chez les femmes en Suisse.³ Le taux de cholestérol total augmente chez l'homme jusqu'à l'âge de 50 ans pour atteindre un plateau jusqu'à 70 ans. Chez la femme, ce taux rejoint celui de l'homme vers 60 ans pour le dépasser ensuite.⁴ Plusieurs études ont démontré l'association entre hypercholestérolémie et maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées. Ce lien est cependant moins fort que chez les personnes plus jeunes⁵ et, parfois, même remis en question chez les très âgés.⁶

VIGNETTE CLINIQUE

Une patiente de 70 ans est connue pour un tabagisme actif avec BPCO, une surcharge pondérale (IMC=28 kg/m²) et une hypertension. Elle présente aussi



une gonarthrose bilatérale et un état dépressif. Elle ne présente pas de maladie cardiovasculaire et n'a pas de plainte cardiovasculaire.

Son traitement comprend du lisinopril (10 mg/j), un bronchodilatateur (fluticasone/salmétérol 2x1 bouffée/j), du citalopram (20 mg/j), du calcium (1 g/j) et du paracétamol en réserve. Lors d'un bilan sanguin en vue d'une intervention pour sa gonarthrose, les paramètres lipidiques montrent une hypercholestérolémie mixte avec un cholestérol total à 6,1 mmol/l, un cholestérol LDL à 3,2 mmol/l, un cholestérol HDL à 2,5 mmol/l et des triglycérides à 3,0 mmol/l. Se pose alors la question de l'attitude à adopter et, en particulier, si l'introduction d'un traitement hypolipémiant se justifie au vu des résultats de l'étude Jupiter⁷ qui suggère que même les femmes âgées avec un cholestérol LDL normal pourraient tirer bénéfice d'un traitement médicamenteux par statines en prévention primaire.

QUELLE EST L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT EN PRÉVENTION SECONDAIRE À CET ÂGE ?

Les grandes études testant l'efficacité des statines (4S,^{8,9} CARE,¹⁰ LIPID,¹¹ HPS¹² (tableau 1)) ont inclus de nombreux patients de plus de 65 ans et des analyses secondaires ont été faites sur ce groupe. La majorité de ces études, ayant testé différentes statines, ont confirmé une réduction du cholestérol total et du cholestérol LDL similaire à celle obtenue pour les patients plus jeunes (diminution du cholestérol LDL de 24 à 55%) en prévention secondaire. Elles ont montré une réduction du risque relatif de 19 à 34% avec une réduction du risque absolu pour les événements cardiovasculaires majeurs de 2,3 à 13,3% (tableau 1). Cependant, ces études ont inclus une majorité d'adultes d'âge moyen, même si l'âge des patients enrôlés allait jusque vers 80 ans (sauf dans une relativement petite étude SAGE¹³ ayant inclus des patients jusqu'à 85 ans). Leurs résultats doivent donc être appliqués avec réserve pour les patients les plus âgés.¹⁴

QUELLE EST L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT EN PRÉVENTION PRIMAIRE À CET ÂGE ?

Un nombre plus faible de personnes âgées ont été incluses dans les études de prévention primaire par statines. Ces études ont montré une diminution allant de 15 à 55% du risque relatif d'événements cardiovasculaires, la réduction du risque absolu étant relativement faible (1,1 à 3,9%) chez les plus de 65 ans (tableau 1). Lors d'analyses de sous-groupes stratifiés selon l'âge, les analyses secondaires d'AFCAPS/TextCAPS¹⁵ et d'ASCOT-LLA¹⁶ ont montré une diminution du risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs de même magnitude pour les sous-groupes âgés de moins de 55 ans, 55-64 ans, et 65-75 ans d'environ 21%¹⁵ et 37%.¹⁶ L'étude PROSPER a spécifiquement inclus des personnes âgées (70-82 ans).¹⁷ Elle a évalué l'effet de la pravastatine sur les événements cardiovascu-

laires majeurs chez des patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires (prévention secondaire) ou des facteurs de risque cardiovasculaires (prévention primaire). La réduction du risque absolu d'événements cardiovasculaires majeurs atteignait 2,1% après 3,2 ans, mais sans que la mortalité de toute cause ne soit réduite et les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs pour les 3254 patients traités en prévention primaire.

Une nouvelle étude publiée en 2008 (JUPITER)⁷ a étudié l'effet de la rosuvastatine en prévention primaire sur la diminution des événements cardiovasculaires majeurs en présence d'une CRP (*C-reactive protein*) supérieure à 2 mg/l et d'un LDL-cholestérol inférieur à 3,4 mmol/l. Une diminution significative des événements cardiovasculaires (55 à 62%) et de la mortalité globale (20%) a été observée chez les patients traités par rosuvastatine avec une réduction du risque absolu de 1,22%. L'analyse restreinte au sous-groupe de patients âgés de 60 à 71 ans a fourni des résultats similaires. Cependant, l'arrêt précoce de l'étude pourrait avoir augmenté les bénéfices.¹⁸ Le nombre de personnes de 60 à 71 ans à traiter (NNT) était de 120 pendant 1,9 an pour que l'une en retire des bénéfices.¹⁹ Cette étude confirme que les statines peuvent être efficaces en prévention primaire, en tout cas dans une population à risque intermédiaire (sur la base de l'âge et de la CRP élevée). La réduction du risque absolu est cependant relativement faible.

QUELS SONT LES AUTRES EFFETS BÉNÉFIQUES POTENTIELS D'UN TRAITEMENT DE STATINES ?

A côté de leur effet hypolipémiant, les statines ont divers effets bénéfiques (pléiotropiques), notamment anti-inflammatoires et sur la fonction endothéliale. Ces mécanismes sont activés rapidement après le début du traitement. D'autres effets bénéfiques (sur l'ostéoporose, la maladie d'Alzheimer, différents cancers, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la polyarthrite rhumatoïde, les infections, les fonctions pulmonaires et la néphropathie) ont aussi été décrits. Ces résultats provenant essentiellement d'études observationnelles sont cependant particulièrement sujets à des biais et nécessitent d'être confirmés lors d'essais randomisés.

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DES STATINES ?

Les effets secondaires décrits sont essentiellement une élévation des valeurs de tests hépatiques (environ 1/1000), des atteintes musculaires (environ 1/1000-1/10000), des rhabdomyolyses (très rares environ 1/100000 personnes-années,²⁰ dont 0,04 cas fatal par millions de prescriptions,²¹ et des effets secondaires non spécifiques, tels que dyspepsie, douleurs abdominales, nausées ou diarrhées).²²

Deux études en double aveugle se sont plus particulièrement intéressées aux effets secondaires des statines chez les plus de 65 ans.^{23,24} Aucune différence significative n'a été observée en termes d'effets secondaires entre les groupes placebo et statines.

Par contre, les analyses populationnelles incluant un plus grand nombre de personnes avec moins de critères d'ex-



Tableau 1. Résumé des études sur les hypolipémiants ayant inclus un grand nombre de patients > 65 ans

Caractéristiques des études incluant des patients > 65 ans	Intervention	Age intervalle (moyenne)	Nombre de patients	Critères d'inclusion/ type de prévention	Durée de suivi (moyenne)	LDL initial (mmol/l)	LDL atteint (% de baisse)	Risque relatif (IC 95%) pour les événements CV ^b	Réduction du risque absolu pour les événements CV ^b
Prévention secondaire									
4S (1994)^{8,9}	Simvastatine 20-40 mg vs placebo	65-70 (67)	1021 ^a	Angor/infarctus	5,4 ans	4,85	2,9 (-39,4%)	0,66 (0,55-0,81)	13,3%
CARE (1997)¹⁰	Pravastatine 40 mg vs placebo	65-75 (69)	1283 ^a	Infarctus récent	5 ans	3,6	2,56 (-29%)	0,68 (0,64-0,85)	6,7%
LIPID (1998)¹¹	Pravastatine 40 mg vs placebo	65-75 (NA)	3514 ^a	Maladie coronarienne	6 ans	3,9	3 (-28%)	0,74 (0,6-0,91)	3,3%
HPS (2002)¹²	Simvastatine 40 mg vs placebo	40-80 ^c (NA)	5963	Maladies CV ou diabète, 15% en prévention primaire	4,8 ans	3,2	2,3 (-28%)	0,76 (0,7-0,87)	3,1% ^c
TNT (2005)^{36,37}	Atorvastatine 80 mg vs 10 mg	65-75 (69,9)	3809 ^a	Maladie coronarienne stable	4,9 ans	2,5	80 mg: 1,9 (-24%) 10 mg: 2,5	0,81 (0,67-0,98)	2,3%
SAGE (2007)¹³	Pravastatine 40 mg, Atorvastatine 80 mg	65-85 (72,5)	893	Maladie coronarienne	1 an	3,8	Pravastatine 2,6 (-32%) Atorvastatine 1,71 (-55%)	0,71 (0,46-1,09)	2,9%
Prévention primaire									
AFCAPS/ TexCAPS (1998)¹⁵	Lovastatine 20-40 mg vs placebo	45-73 (58)	6605	Prévention primaire	5,2 ans	3,89	2,96 (-25%)	0,63 (0,5-0,79)	3,9%
PROSPER (2002)¹⁷	Pravastatine 40 mg vs placebo	70-82 (75,3)	5804	Prévention primaire ou maladie vasculaire ^d	3,2 ans	3,8	2,5 (-34%)	0,85 (0,74-0,97)	2,1%
ASCOT-LLA (2003)¹⁶	Atorvastatine 10 mg vs placebo	40-79 (63,15)	10 305	Prévention primaire, patients avec HTA et 3 autres FRCV ^d	3,3 ans	3,4	2,32 (-31%)	Total: 0,79 (0,69-0,9) > 60 ans: 0,64 (0,47-0,86)	1,07%
CARDS (2004)³⁵	Atorvastatine 10 mg vs placebo	65-75 (69)	11 29 ^a	Diabétiques en prévention primaire ^d	3,9 ans	3,06	1,8 (-41%)	0,62 (0,42-0,92)	3,9%
JUPITER (2009)⁷	Rosuvastatine 20 mg vs placebo	60-71 (66)	15 548	Prévention primaire avec LDL < 3,4 mmol/l	Max 5 ans (médiane 1,9 an)	2,8	1,42 (-49%)	0,45 (0,34-0,6)	1,22%
SEAS (2008)^{e, 34}	Simvastatine 40 mg + Ezétimibe 10 mg vs placebo	47-78 (67,4)	1873	Prévention primaire en présence d'une sténose aortique modérée/ sévère	4,35 ans	3,63	1,7 (-53,8%)	0,96 (0,83-1,12)	NA

^a Analyse sous-groupe de patients > 65 ans publiée séparément.

^b Maladie coronarienne + AVC + revascularisation avec ou sans décès (les définitions varient selon les études).

^c Stratification des événements cardiovasculaires selon les groupes d'âge (pas de différence statistiquement significative): p=0,73: simvastatine vs placebo: < 65 ans: 16,9% vs 22,1%; > 65 < 70 ans: 20,9% vs 27,2% > 70 ans: 23,6% vs 28,7%.

^d Etudes majoritairement en prévention primaire (entre 86 et 96%), PROSPER: 56%.

^e Moins de patients ont présenté des événements cardiovasculaires ischémiques dans le groupe simvastatine-ézétimibe (148 patients) que dans le groupe placebo (187 patients) (HR 0,78, IC 95% 0,63-0,97; p=0,02), surtout à cause du nombre réduit de patients ayant subi un pontage aorto-coronarien.

FRCV: Facteurs de risque cardiovasculaires.



clusion, donc plus à même de détecter des effets secondaires, ont montré des liens entre l'apparition d'effets secondaires et un âge plus avancé, un dosage de statines plus élevé,²⁵ ainsi que la présence de maladies chroniques (par exemple insuffisance rénale ou hépatique chroniques)^{26,27} (tableau 2).

Les personnes âgées sont souvent polymédiquées et les interactions médicamenteuses peuvent augmenter la concentration des statines ou, inversement, celle d'un autre médicament actif, responsable d'effets indésirables (tableau 2). En résumé, ces données confirment la nécessité d'adopter une attitude prudente chez les patients âgés polymédiqués.

QUELLES VALEURS DE LDL VISER? FAUT-IL DONNER DE HAUTES DOSES DE STATINES?

Une valeur cible de LDL-cholestérol plus basse est discutée, notamment depuis les résultats de l'étude Jupiter⁷ (tableau 1). Cependant, cette étude a été effectuée chez des patients dont le profil était relativement spécifique (valeurs de CRP élevées) et sa durée médiane était relativement courte (1,9 an), avec une réduction du risque absolu de 1,2%. Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence, notamment avant de faire une utilisation généralisée de statines en prévention primaire chez les personnes âgées. L'utilisation de hautes doses de statines chez les patients âgés peut aussi conduire à un risque probablement accru d'effets secondaires, particulièrement en présence de comorbidités ou d'interactions médicamenteuses, comme décrit ci-dessus.

Tableau 2. Facteurs de risque d'effets secondaires des statines et médicaments pouvant interagir avec les statines
(Adapté de réf. 15,26).

Facteurs de risque d'effets secondaires des statines

- Dose élevée
- Age avancé (insuffisance rénale, insuffisance hépatique,...)
- Maladies chroniques
- Surtout les trois premiers mois de traitement
- Comédication par:
 - Inhibiteurs CYP450 3A4
 - Inhibiteurs CYP450 2C9
 - Autres hypolipémiants (niacine, fibrates)

Médicaments pouvant augmenter la concentration de statines

- Macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine, telithromycine)
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (lopinavir, ritonavir, saquinavir, amprénavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir, darunavir)
- Antifongiques, dérivés azolés (itraconazole, kétoconazole, miconazole, posaconazole, voriconazole)
- Diclofénac
- Néfazodone
- Anticalciques (diltiazem, vérapamil)
- Amiodarone
- Ciclosporine, tacrolimus

Médicaments dont les concentrations peuvent être augmentées par les statines

- Digoxine
- Anticoagulants coumariniques (INR augmenté d'environ 0,3)
- Contraceptifs oraux

Médicaments avec effets secondaires similaires

- Fibrates (gemfibrozil > bésafibrate = fénofibrate)
- Niacine

En prévention secondaire, les études montrent que la valeur cible de LDL-cholestérol proposée (< 2,6 mmol/l)^{19,20} s'applique aussi aux patients âgés. En prévention primaire, les guidelines recommandent un seuil d'intervention qui varie selon le niveau de risque cardiovasculaire, déterminé par les scores de risque cardiovasculaire^{2,28} (d'un seuil de 2,6 mmol/l chez les diabétiques et chez les patients dont le risque est > 20% à un seuil de 4,1 mmol/l chez les autres patients). Au vu du plus faible nombre d'études randomisées, particulièrement chez les personnes à bas risque, ces seuils de prévention primaire sont plus arbitraires; en particulier pour les personnes âgées, peu représentées dans ces études.

Les groupes d'experts américains (ATP 4), européens et suisses débattent de la nécessité d'adapter les seuils de LDL suite à ces nouvelles études. Nous proposons pour le moment de suivre les recommandations actuelles de l'AGLA (<http://www.agla.ch>), publiées en 2008 dans la *Revue médicale suisse*.²

COMMENT ÉVALUER SI LE PATIENT VIVRA ASSEZ LONGTEMPS POUR BÉNÉFICIER DU TRAITEMENT?

La décision de prescrire ou non un traitement hypolipémiant implique de se poser la question de l'espérance de vie du patient, autrement dit, de son état de santé et son état fonctionnel. Un patient très âgé mais en bonne santé et fonctionnellement encore indépendant ne devrait pas être pronostiqué au vu de son âge uniquement. Certains index pronostiques permettent d'évaluer l'espérance de vie à quatre ans en fonction des comorbidités et des performances dans certaines activités de la vie quotidienne (www.medhyg.ch/scoredoc/scores_pronostiques/pronostic_general/index_pronostique_general_pour_sujets_de_60_ans_et_plus).²⁹

Une étude³⁰ a évalué le rapport coût-bénéfice, en termes d'années de vie gagnées ajustées pour la qualité de vie (QALY), d'un traitement de statines pour des patients âgés de 35 à 85 ans. Cette étude a montré que le rapport coût-bénéfice des guidelines ATP III (introduction d'une statine à différents seuils de LDL-cholestérol suivant le niveau de risque cardiovasculaire)²⁸ est favorable en prévention primaire par rapport à des stratégies qui ne seraient basées que sur des seuils d'âge ou de LDL-cholestérol. Ce rapport coût-bénéfice est en dessous des seuils communément admis pour recommander une intervention (inférieur à 50000 \$/QALY, correspondant historiquement au coût de la dialyse). Concernant les personnes âgées, cette analyse a pris en compte le lien moins fort entre le taux de LDL-cholestérol et la survenue d'événement cardiovasculaire chez les personnes âgées. Cependant, le rapport coût-efficacité des statines est probablement moindre chez les personnes âgées; prévenir un événement coronarien sauve moins d'années de vie (ajustées pour la qualité de vie) sur le long terme³⁰ et les données sur l'efficacité et la sécurité de la prévention primaire sont moins solides dans ce groupe d'âge, et pratiquement inexistantes chez les patients très âgés (> 85 ans).

Dans cette situation, il est donc particulièrement impor-



tant de discuter avec le patient de cette incertitude sur les bénéfices et effets secondaires potentiels afin d'arriver à une décision partagée, prenant en compte son état de santé et ses souhaits.

QUEL EST LE RÔLE DES AUTRES TRAITEMENTS HYPOLIPÉMIANTS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES?

Les guidelines de l'AGLA (groupe de travail suisse lipides et athérosclérose, www.agla.ch)² proposent les statines en première place dans le traitement des hypercholestérolémies et hyperlipidémies mixtes, après échec des mesures visant à modifier les habitudes de vie (alcool, alimentation et exercice physique). En pratique, il faut être particulièrement prudent avec les régimes chez les patients âgés et augmenter l'activité physique n'est pas facile, malgré les nombreux bénéfices observés chez ces patients.³¹

En cas de réponse insuffisante à une monothérapie de statines, la prescription d'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, est possible après avoir exclu une mauvaise adhérence médicamenteuse. Par contre, la prescription d'ézétimibe comme monothérapie en premier choix n'est pas conseillée par l'AGLA, hormis en cas d'interactions ou effets secondaires importants lors de l'utilisation de statines.³² Il n'y a pas d'études concernant spécifiquement les personnes âgées et très âgées, mais des patients de plus de 65 ans ont été intégrés dans deux études publiées récemment, ENHANCE³³ et SEAS.³⁴ Ces études ont montré une diminution du taux de cholestérol LDL avec un traitement combiné de simvastatine et ézétimibe (-16,5% dans l'étude ENHANCE) sans qu'on ne retrouve de différences significatives dans l'épaisseur intima-media au niveau carotidien (ENHANCE) ou de diminution du critère de jugement primaire regroupant différents événements cardiovasculaires chez des patients avec des sténoses aortiques (SEAS) (tableau 1). L'âge moyen dans l'étude SEAS était de 67 ± 9,7 ans et de 46 ± 10 ans dans l'étude ENHANCE; la première étude a donc probablement inclus une grande proportion de personnes de plus de 65 ans, mais il n'y a pas eu d'évaluation spécifique de ce sous-groupe.

La patiente décrite dans la vignette clinique a une espérance de vie médiane estimée à ~15 ans, pouvant même dépasser 20 ans en l'absence de comorbidité majeure. Vu les données concernant la prévention primaire par une statine à son âge et son taux de LDL modérément élevé, on lui explique que la meilleure option reste incertaine. Après discussion, elle choisit de favo-

riser les mesures concernant ses habitudes de vie. Dans un premier temps, il lui est proposé de limiter les graisses animales si elle en consomme en excès, tout en maintenant son poids actuel, de pratiquer une activité physique sous forme de marche quotidienne et, si possible, d'arrêter le tabac. Si elle choisissait un traitement médicamenteux, il faudrait l'informer à propos des principaux effets secondaires (douleurs musculaires) qu'elle devrait impérativement signaler.

CONCLUSIONS

Les récentes études confirment un effet bénéfique des statines en prévention secondaire chez les patients à risque élevé ou même intermédiaire, y compris du point de vue coût-bénéfice. Les données concernant la prévention primaire restent limitées pour les personnes âgées et sont inexistantes pour les personnes très âgées. Dans la pratique, la décision d'instaurer ou pas un traitement médicamenteux doit être discutée avec le patient après prise en compte de son espérance de vie, de ses comorbidités et d'une éventuelle polymédication. ■

Implications pratiques

- En présence d'une maladie cardiovasculaire (prévention secondaire), le traitement d'une hyperlipidémie par une statine a été démontré comme efficace jusqu'à un âge relativement avancé (environ 80 ans)
- En prévention primaire, les données concernant les personnes âgées sont actuellement limitées, particulièrement au-delà de 75 ans, et la décision de traiter ou non un(e) patient(e) doit être individualisée, en tenant compte de son état de santé et de son état fonctionnel et cognitif

Adresses

Dr Nicole Doser Joz-Roland
Pr Christophe Büla
Service de gériatrie et de réadaptation gériatrique
CHUV, 1011 Lausanne
Dr Nicole Doser Joz-Roland
Service psychogériatrique de l'Ouest
Département de psychiatrie
CHUV, 1188 Gimel
Nicole.Doser@chuv.ch

Dr Nicolas Rodondi
Consultation des Lipides
PMU, Département universitaire de médecine
et de santé communautaire
1011 Lausanne

Bibliographie

- 1 Bosshard Taroni W, Büla C, Darioli R. Statines et personnes âgées: limites à la prescription? *Rev Med Suisse* 2005;1:2512-4, 2516-7.
- 2 Pasche O, Pache S, Cornuz J, et al. Comment mettre en application des recommandations de pratique clinique? L'exemple des dyslipidémies. *Rev Med Suisse* 2008;4:662-5.
- 3 Santos-Eggimann B. Maladies cardiovasculaires: une cible de prévention pour contrecarrer les effets de l'évolution démographique. *Rev Med Suisse* 2006;2: 653-4, 656-7.
- 4 Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med* 1987;82:54.
- 5 Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1639-47.



- 6 De Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: Population based observational cohort study. *BMJ* 2009; 338:a3083.
- 7 * Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
- 8 Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al, for the Scandinavian Simvastatin Study Group. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211.
- 9 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383.
- 10 Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al, for the CARE Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. *Ann Intern Med* 1998;129:681.
- 11 Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134:931.
- 12 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20'536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7.
- 13 Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700.
- 14 ** Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, 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; b2376.
- 15 Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615.
- 16 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, 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;361:1149.
- 17 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623.
- 18 Guyatt G, Haynes B. We must carefully choose how to spend limited time and energy to maximize positive impact. *J Clin Epidemiol* 2008;61:413.
- 19 Hlatky MA. Expanding the Orbit of Primary Prevention – Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359:2280.
- 20 McKenney JM, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97: 89C-94C.
- 21 Thompson PD, et al. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
- 22 Bradford RH, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: Two year efficacy and safety follow-up. *Am J Cardiol* 1994;74:667-73.
- 23 The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/l (220-300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1993;72:1031.
- 24 LaRosa JC, Applegate W, Crouse JR, et al. Cholesterol lowering in the elderly. Results of the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) pilot study. *Arch Intern Med* 1994;154:529.
- 25 Dale KM, et al. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007;120: 706-12.
- 26 Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109(Suppl. 1):II150-7.
- 27 Law M, Rudnicka AR. Statin safety: A systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
- 28 Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 29 Lee SJ, et al. Development and validation of prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:801.
- 30 * Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, et al. Comparing impacts and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med* 2009;150:243-54.
- 31 Newman AB. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295:2018-26.
- 32 * Riesen WF, Mordasini RC. Prise de position relative à l'emploi de l'ézétimibe en Suisse. *Forum Med Suisse* 2008;8:978-9.
- 33 Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
- 34 Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1345-56.
- 35 Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* 2006;29:2378.
- 36 Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Effect of 80 mg versus 10 mg of atorvastatin in patients \geq and $<$ 65 years of age with stable coronary heart disease. *Circulation* 2005;112:II-662.
- 37 Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1.

* à lire
** à lire absolument