Quels bénéfices et quels risques pour les statines chez les sujets âgés ?

M. COURNOT
Service de Cardiologie,
Centre Hospitalier du Val d'Ariège, FOIX.

Le manque de données sur le bénéfice et la sécurité d'emploi des statines chez le sujet âgé est responsable d'une sous-utilisation de cette classe après 70 ans.

Les analyses de sous-groupes des grands essais cliniques, confortés par les résultats de HPS et de PROSPER, confirment le bénéfice des statines chez les patients âgés de 65 à 80 ans, sans effet délétère spécifique à cette classe d'âge. Il n'existe pas, en revanche, de données de sécurité d'emploi ou d'efficacité chez les sujets très âgés ou avec comorbidité ou troubles cognitifs.

Les recommandations officielles donnent peu d'indications précises sur la prise en charge du sujet âgé. La décision tiendra compte de l'âge, des pathologies non cardiovasculaires associées, du contexte de prévention primaire ou secondaire et de la motivation du sujet.

L'efficacité des statines sur la réduction du risque cardiovasculaire a été démontrée par de nombreux essais cliniques depuis une vingtaine d'année. Le peu de données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des statines chez le sujet âgé constitue un paradoxe puisque l'essentiel de l'incidence des événements et décès coronaires se situe après 65 ans. De plus, parmi les patients qui présentent un événement avant 65 ans, une majorité survivra et aura une indication de statine en prévention secondaire au long cours.

Ce manque relatif de preuves est en partie responsable d'une sous-utilisation des statines chez le sujet âgé [1], y compris en prévention secondaire puisque 37 % des patients coronariens de plus de 70 ans ne sont pas traités par statine. La première raison semble en être le manque d'indication médicale d'après le médecin, plutôt que des difficultés de tolérance ou d'observance [2].

ETUDES DE PREVENTION PRIMAIRE (*fig. 1*)

En prévention primaire, aucun essai thérapeutique n'a été spécialement consacré au sujet âgé. Dans la Cardiovascular Health Study [3], l'utilisation de statines après 65 ans était associée à une diminution significative absolue de la morbi-mortalité cardiovasculaire de 3,7 %. Il s'agissait d'une étude observationnelle, avec la possibilité de biais de confusion importants. Aucune donnée n'était disponible sur la tolérance.

Dans l'étude AFCAPS/TexCAPS (Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [4], publiée en 1998, la lovastatine permettait une réduction du risque coronaire par rapport au placebo au cours d'un suivi de 5 ans. Les résultats étaient similaires chez les hommes de plus de 57 ans et les femmes de plus de 62 ans. Ces seuils choisis par les auteurs ne permettaient pas d'isoler un sous-groupe de sujets très âgés, qui représentaient moins de 10 % de l'effectif total. Le pourcentage d'effets indésirables hépatiques et musculaires n'était pas détaillé dans le groupe des sujets âgés. L'absence de commercialisation de la lovastatine en France limite également l'intérêt de ces résultats.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

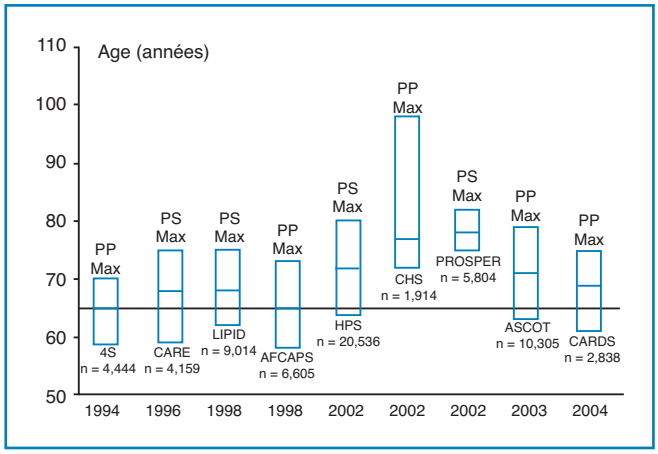

Fig. 1 : *Distribution par âge des études sur les statines en prévention cardiovasculaire. PP = Prévention primaire ; PS = Prévention secondaire.*

Plus récemment, l'étude ASCOTT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) [5] a randomisé des sujets hypertendus avec deux facteurs de risque associés en deux bras : atorvastatine ou placebo. L'étude comprenait 64 % de plus de 60 ans et au terme d'un suivi de 3,3 ans, l'atorvastatine 10 mg diminuait significativement de 1,1 % le risque coronaire en valeur absolue. Les effets de la statine chez les patients de plus de 60 ans étaient similaires. L'incidence des effets indésirables et des élévations des enzymes hépatiques étaient comparables à celle du groupe placebo.

L'étude CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [6] a inclus des diabétiques de type 2 avec facteurs de risque associés, parmi lesquels 63 % de plus de 60 ans. Les patients ont reçu soit de l'atorvastatine, soit un placebo. L'atorvastatine conduisait à une baisse absolue de 3,2 % du risque cardiovasculaire. L'ajustement sur l'âge ne modifiait pas l'estimation de l'effet de la statine. Les taux d'arrêt de traitement et d'élévation des enzymes musculaires ou hépatiques étaient similaires dans les deux groupes.

ETUDES DE PREVENTION SECONDAIRE (*fig. 1*)

En 1994, l'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [7] étudiait le bénéfice de la simvastatine chez des patients coronariens, parmi lesquels 51 % de plus de 60 ans. Une réduction absolue de la mortalité totale de 3,3 % était observée et les résultats étaient similaires chez les plus de 60 ans (réduction absolue de 3,8 %). Il n'y avait pas d'interaction statistique entre le traitement et l'âge. L'incidence des arrêts de traitements et des élévations des enzymes hépatiques était similaire dans les deux groupes.

Dans l'étude CARE (Cholesterol And Recurrent Events) [8], des sujets coronariens, dont 51 % de plus de 60 ans recevaient de la pravastatine ou un placebo. Au terme d'un suivi de 5 ans, les patients sous pravastatine avaient significativement moins d'événements coronaires et le bénéfice était supérieur après 60 ans (réduction absolue du risque : 7 %). Le taux d'arrêt du traitement et le taux d'effets indésirables hépatiques ou musculaires étaient similaires dans les deux groupes.

L'étude LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) [9] était également une étude randomisée de prévention secondaire qui a démontré une baisse de la mortalité coronaire sous pravastatine 40 mg par rapport au placebo. Des analyses de sous-groupe menées chez les 65-69 ans (24 %) et chez les plus de 70 ans (15 %) retrouvaient des résultats similaires (réductions absolues de 4,7 % et 3,3 % respectivement). L'incidence des principaux effets indésirables était comparable dans les deux groupes.

En 2002, l'étude HPS (Heart Protection Study) [10] randomisait des sujets à très haut risque cardiovasculaire de moins de 80 ans entre simvastatine ou placebo. L'effectif global important de cette étude a permis de conduire des analyses de sous-groupe robustes. Les patients les plus âgés ont montré des résultats similaires à l'ensemble de l'échantillon en termes de bénéfice de la simvastatine dans la réduction des événements cardiaques majeurs : 5,2 % de réduction absolue du risque chez les moins de 65 ans, 5,2 % chez les 65-70 ans et 6,3 % chez les plus de 70 ans. La survenue des effets indésirables était comparable dans les deux groupes.

Les résultats du seul essai clinique sur les statines en prévention cardiovasculaire entièrement consacré au patient âgé ont été publiés fin 2002. Dans l'étude PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [11], des patients coronariens, vasculaires ou à haut risque étaient randomisés entre pravastatine et placebo. La pravastatine réduisait significativement la survenue de l'événement composite (décès coronaire, infarctus non fatal, AVC) au terme d'un suivi de 3 ans. La pravastatine 40 mg et le placebo montraient des taux similaires d'effets indésirables graves et d'élévation des enzymes musculaires ou hépatiques. Une incidence supérieure des cancers digestifs était rapportée dans le groupe pravastatine.

SYNTHESE DES DONNEES EXISTANTES (*tableau I*)

La plupart des essais cliniques historiques sur les statines ont donc inclus des patients de plus de 65 ans. Même si les effec-

	Avant 80 ans	Après 80 ans
Prévention secondaire		
Instauration	+	-
Traitement en cours	+	-
Prévention primaire		
Instauration	-	-
Traitement en cours	±	-

Tableau I : *Résumé des preuves disponibles dans les essais cliniques sur le bénéfice des statines chez le sujet de plus de 70 ans.*

tifs sont faibles et si les analyses sur les sous-groupes de sujets âgés ont été réalisées rétrospectivement, aucune différence d'efficacité due à l'âge n'a été mise en évidence. Une méta-analyse de plus de 30 000 patients retrouvait en 1999 [12] une baisse moyenne du risque de 32 % après 65 ans, comparable à celle observée chez les sujets plus jeunes. Ce résultat a été confirmé sur de plus larges effectifs et des âges plus élevés par la Heart Protection Study, l'étude PROSPER et une méta-analyse plus récente [13]. Le bénéfice semble supérieur en prévention secondaire, mais cette observation n'est pas spécifique au sujet âgé puisque de manière générale le bénéfice est proportionnel au niveau de risque.

En ce qui concerne la sécurité d'emploi, aucune différence avec les sujets jeunes ni aucun impact négatif sur la qualité de vie n'ont été mis en évidence dans les analyses de sous-groupe des grands essais ni dans l'étude PROSPER. Il faut noter que ces essais cliniques ont inclus très peu de sujets très âgés (plus de 80 ans) et qu'ils n'ont pas étudié de sujets avec des comorbidités lourdes ou des déficits cognitifs importants.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE

Les recommandations nationales et internationales ont intégré ces preuves, mais ont rarement énoncé de recommandation spécifique pour les sujets âgés. Le National Cholesterol Education Program (NCEP) dans sa troisième version [14] indique que chez les personnes âgées de plus de 65 ans en prévention primaire, le jugement clinique joue un rôle important, incluant les comorbidités, les circonstances sociales et l'âge fonctionnel. En prévention secondaire, comme pour les antiagrégants et les bêtabloquants, ces recommandations ne donnent pas de limite d'âge à la prescription, tout comme les recommandations européennes [15]. Des guidelines canadiens [16] et certaines recommandations américaines spécifiques aux personnes âgées [17] indiquent explicitement qu'une thérapie hypolipémiante intensive est recommandée en prévention secondaire

POINTS FORTS

- **Le bénéfice des statines est démontré jusqu'à 80 ans, sans effet indésirable spécifique pour les sujets sans pathologie non cardiovasculaire associée.**
- **Il n'existe pas de donnée spécifique sur la sécurité d'emploi chez le sujet très âgé ou avec comorbidités importantes.**
- **L'évaluation du risque absolu au-delà de 70 ans est difficile.**
- **Une différence doit être faite entre les patients en prévention primaire ou secondaire, où le bénéfice est mieux établi.**

chez les sujets âgés. En ce qui concerne les recommandations francaises (AFFSAPS 2005), elles indiquent le bénéfice de la prévention cardiovasculaire entre 70 et 80 ans et incitent à appliquer les mêmes règles que chez les patients plus jeunes.

Peu d'indications précises sont donc données au clinicien. En intégrant les preuves et les incertitudes sur l'emploi des statines chez le sujet âgé, on peut schématiquement dégager quatre situations pratiques :

- La reconduction d'une statine chez un patient en prévention secondaire. La statine a été précédemment prescrite lors d'un épisode cardiovasculaire antérieur et ce traitement doit être reconduit. Toutefois, il n'existe pas de donnée objective sur l'efficacité du traitement après 80 ans. La décision de poursuivre le traitement prendra en compte la présence de pathologies non cardiovasculaires limitant l'espérance de vie et la tolérance au traitement.

- L'instauration d'une statine en prévention secondaire dans les suites d'un événement cardiovasculaire survenu après 70 ans. Les données de la littérature sont en faveur de l'instauration du traitement jusqu'à 80 ans si l'espérance de vie et la qualité de vie sont bonnes et si le sujet est motivé.

- La reconduction d'une statine chez un patient hypercholestérolémique en prévention primaire. Même si le niveau de preuve est plus faible, on peut considérer que le traitement peut être poursuivi jusqu'à 80 ans. Au-delà, il n'existe pas d'élément objectif en faveur – ou en défaveur – de la poursuite du traitement.

- L'instauration d'une statine en prévention primaire. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'élément démontrant l'intérêt de l'instauration d'une statine pour une hypercholestérolémie après 70 ans. Les seules situations ayant été étudiées dans les essais cliniques sont les patients à très haut risque cardiovasculaire

(Framingham > 20 % ou porteurs d'athérosclérose infraclinique). Il faut cependant être prudent sur les méthodes d'évaluation du risque après 70 ans puisque la performance de la formule de Framingham a tendance à diminuer avec l'âge (l'âge devient le facteur de risque dominant, "écrasant" les autres facteurs de risque). Certains auteurs ont proposé de remplacer l'âge par un marqueur d'athérosclérose infra-clinique [18] pour améliorer l'identification des sujets à plus haut risque, mais cette méthode n'est pas validée. ■

Bibliographie

1. Cournot M, Cambou JP, Quentzel S, Danchin N. Key factors associated with the under-prescription of statins in elderly coronary heart disease patients : Results from the ELIAGE and ELICOEUR surveys. *Int J Cardiol,* 2006 ; 111 : 12-8.

2. Cournot M, Cambou JP, Quentzel S, Danchin N. Motifs de sous-utilisation des therapeutiques de prévention secondaire chez les coronariens de plus de 70 ans. *Ann Cardiol Angeiol,* (Paris) 2005 ; 54 Suppl. 1 : S17-23.

3. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults : evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med,* 2002 ; 162 : 1 395-400.

4. Downs JR, Clearfield M, Weis S *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*, 1998 ; 279 : 1 615-22.

5. 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 : 1 149-58.

6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *et al*. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet,* 2004 ; 364 : 685-96.

7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994 ; 344 : 1 383-9.

8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA *et al*. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med,* 1996 ; 335 : 1 001-9.

9. 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. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 1 349-57.

10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet,* 2002 ; 360 : 7-22.

11. 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 : 1 623-30.

12. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999 ; 282 : 2 340-6.

13. Baigent C, Keech A, Kearney PM *et al*. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet,* 2005 ; 366 : 1 267-78.

14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002 ; 106 : 3 143-421.

15. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K *et al*. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil,* 2007 ; 14 Suppl. 2 : S1-113.

16. Fitchett D, Rockwood K, Chan BT *et al*. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2002: Management of heart disease in the elderly patient. *Can J Cardiol,* 2004 ; 20 (Suppl. A) : 7A-16A.

17. Aronow WS. Pharmacologic therapy of lipid disorders in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*, 2002 ; 11 : 247-56.

18. Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, Kuller LH. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med,* 1999 ; 159 : 1 670-8.