

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS
2020**

Folia 'Soins aux Personnes Âgées'

Statines chez les personnes âgées (75 ans ou plus) en prévention cardio-vasculaire primaire?

L'efficacité des statines en prévention cardio-vasculaire primaire chez les personnes âgées a fait l'objet d'une étude de cohorte rétrospective, menée en Espagne à partir d'une base de données de première ligne. Les statines n'étaient pas associées à une diminution du nombre d'événements cardio-vasculaires ou à une baisse de la mortalité toutes causes confondues chez les patients âgés de plus de 85 ans ou chez les patients de plus de 74 ans non diabétiques. Un effet modeste a été observé chez les patients diabétiques âgés de 74 à 85 ans.

Vu le manque de preuves et la vulnérabilité de cette population, le CBIP rappelle que les statines doivent être prescrites avec prudence et que la prescription ou la déprescription de statines doit se faire préférentiellement dans le cadre d'une prise de décision partagée (*shared decision making*), comme déjà mentionné dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées.

Contexte

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) rapporte une augmentation de la prescription de statines en Belgique. L'augmentation du nombre de maladies cardio-vasculaires y contribue certainement, mais d'autres facteurs, comme la diminution des prix par l'introduction de produits génériques et l'élargissement des critères de remboursement, ont clairement contribué à une plus large prescription¹. Le bénéfice des statines est cependant controversé chez les personnes âgées, spécialement après l'âge de 75 ans, où elles n'ont pas de plus-value démontrée, surtout en prévention primaire²⁻⁴. De plus, dans ce groupe d'âge, le lien entre le LDL-cholestérol et le risque cardio-vasculaire est moins clairement démontré: une étude de 2019, qui a regroupé et analysé les données de 2.667 patients de plus de 75 ans sans maladie cardio-vasculaire provenant de 4 grandes études de cohorte prospectives, n'a trouvé aucun lien entre le LDL-cholestérol et le risque cardio-vasculaire⁵. Or, ce groupe des 75 ans et plus est le plus sensible aux effets indésirables et interactions médicamenteuses, comme mentionné dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées.

Nouvelle étude

Une étude épidémiologique (étude de cohorte rétrospective) menée en Espagne a évalué l'efficacité des statines en prévention primaire chez des personnes âgées (à partir de 75 ans) en bonne santé⁶. Les auteurs ont utilisé une base de données de première ligne validée et ont inclus près de 47.000 patients. De ceux-là, 16% ont commencé à prendre une statine.

Les statines n'étaient associées à aucun bénéfice chez les patients de 85 ans ou plus: on n'a pas observé de réduction de la mortalité ni des événements cardio-vasculaires. De même, chez les patients entre 75-84 ans non diabétiques, le traitement par statine n'a pas été associé à une diminution du nombre d'événements cardio-vasculaires ni à une réduction de la mortalité *toutes causes confondues*. En revanche, chez les patients entre 75-84 ans diabétiques traités par statines, l'étude rapporte une réduction relative du nombre d'événements cardio-vasculaires de 24% et de la mortalité *toutes causes confondues* de 16%. Les auteurs n'ont pas observé d'augmentation du risque de myopathie, de toxicité hépatique ou de diabète de type 2 suite à l'utilisation de statines.

- 46.864 participants âgés de 75 ans ou plus (38.557 participants âgés de 75 à 84 ans; 8.307 participants âgés de 85 ans ou plus) sans maladie cardio-vasculaire ischémique symptomatique (prévention primaire).
- Critères d'exclusion:
 - Antécédents de maladies cardio-vasculaires (artériopathie périphérique symptomatique, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique, insuffisance cardiaque, coronaropathie).
 - Prise de médicaments pour maladies cardiaques.
 - Présence de diabète de type 1.
 - Prescription hypolipémiante préexistante (statines ou autres).
 - Présence de cancer, démence, paralysie, traitement par dialyse, greffe d'organes ou participants institutionnalisés.
- Critères d'évaluation primaires:
 - Mortalité *toutes causes confondues*.
 - Morbi-mortalité cardio-vasculaire (AVC ischémique fatal et non fatal, coronaropathie fatale et non fatale).
- Résultats:
 - Pour les patients de 85 ans ou plus:
 - Chez le groupe non diabétique: pas de diminution des événements cardio-vasculaires (HR 0,93; IC à 95% 0,82-1,06) ni de la mortalité *toutes causes confondues* (HR 0,97; IC à 95% 0,90 à 1,05).
 - Chez les participants diabétiques: pas de diminution des événements cardio-vasculaires (HR 0,82; IC à 95% 0,53-1,26) ni de la mortalité *toutes causes confondues* (HR 1,05; IC à 95% 0,86-1,28).
 - Pour les participants entre 75-84 ans:
 - Chez le groupe non diabétique: pas de diminution des événements cardio-vasculaires (HR 0,94; IC à 95% 0,86-1,04) ni de la mortalité *toutes causes confondues* (HR 0,98; IC à 95% 0,91-1,05).
 - Chez les participants diabétiques: réduction relative des événements cardio-vasculaires de 24% (HR 0,76; IC à 95% 0,65-0,89) et de la mortalité *toutes causes confondues* de 16% (HR 0,84; IC à 95% 0,75-0,94).

Discussion critique

L'étude s'appuie sur une base de données de première ligne (les patients institutionnalisés étaient exclus) et est ainsi pertinente pour la pratique clinique de première ligne. Ce type de bases de données présente toutefois des limites du fait que les données n'ont pas été collectées en fonction de l'étude et qu'elles ont été enregistrées par divers professionnels de la santé. De plus, l'observance thérapeutique n'a pas été évaluée. Ces éléments peuvent influencer le résultat final. Il ne faut pas oublier non plus que des analyses en sous-groupes (ici, les patients diabétiques de 75 à 84 ans) ont moins de poids lorsque l'analyse primaire n'est pas concluante.

Ce message de prudence est renforcé par la publication d'une mise à jour de la grande méta-analyse élaborée par le *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* avec analyse en sous-groupes selon l'âge qui fournit peu de preuves du bénéfice de l'utilisation des statines en prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 75 ans⁷. La méta-analyse des données individuelles des participants incluait 28 études randomisées avec au moins 1.000 participants et avec une durée de traitement d'au moins 2 ans (4,9 ans en moyenne). Seulement 8% (14.483 patients) des patients inclus avait 75 ans ou plus. Dans ce groupe d'âge, les auteurs concluent à une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs, mais seulement en prévention cardio-vasculaire secondaire, et sans influence sur la mortalité cardio-vasculaire.

Conclusion

Dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées, les statines ne sont pas sélectionnées en prévention primaire, ce qui est confirmé par cette étude. Selon l'étude, l'utilisation chez les diabétiques entre 75 et 84 ans pourrait avoir un effet positif mais limité; des recherches plus approfondies sont nécessaires à ce sujet. Ce message rejoint celui du Formulaire qui préconise, chez les sujets âgés de 65 à 80 ans, de ne prendre en considération l'utilisation de statines en prévention primaire que si le risque cardio-vasculaire est très élevé.

Il ressort ainsi de cette analyse que la prescription ou la déprescription de statines doit être décidée en fonction de chaque patient individuel, en concertation avec celui-ci, mais que l'avantage prévisible est tout au plus limité. D'ailleurs, l'article dans le *Folia* de juin 2019, qui analyse le rapport du KCE à propos de l'utilisation des statines en prévention primaire dans la population générale, décrit bien que le rapport bénéfice/risque des statines en prévention primaire n'est favorable que chez les personnes présentant un risque cardio-vasculaire élevé et souligne l'importance de la décision partagée (*shared decision making*).

Sources spécifiques

- 1 Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Sur: <https://kce.fgov.be/fr/le-rôle-des-statines-dans-la-prévention-primaire-des-incidents-cardiovasculaires>
- 2 Retornaz F, Beliard S, Gremeaux E, Chiche L, Lagarde L et al. Statine et pathologies cardiovasculaires après 75 ans. Rev Med Interne. 2016;37:625-31. doi: 10.1016/j.revmed.2016.06.001
- 3 Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. Eur J Intern Med. 2018;50:33-40. doi: 10.1016/j.ejim.2017.12.011
- 4 Schwartz JB. Primary prevention: Do the very elderly require a different approach? Trends Cardiovasc Med. 2015;25:228-39. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.010
- 5 Nanna MG, Navar AM, Wojdyla D, Peterson ED. The association between low-density lipoprotein cholesterol and incident atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: results from the National Institutes of Health Pooled Cohorts. J Am Geriatr Soc. 2019;67:2560-7. doi: 10.1111/jgs.16123
- 6 Ramos R, Comas-Cufi M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. BMJ. 2018;362:1-4. doi: 10.1136/bmj.k3359
- 7 Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393:407-15. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.