

# QUELLE PLACE POUR LA PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE PAR STATINE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ?

J. PETERMANS (1), J. LAPERCHE (2), A.J. SCHEEN (3)

**RÉSUMÉ :** La prévention cardio-vasculaire, en général, ne doit s'envisager qu'à la condition que l'éventuel traitement proposé réduise l'incidence des accidents coronariens et cérébro-vasculaires ainsi que des décès chez le sujet âgé, il faut aussi, et sans doute surtout, que le traitement préserve une qualité de vie suffisante, sans accroître les risques de manifestations indésirables iatrogènes. L'indication d'une statine ne peut être considérée dans la population âgée (> 70 ans), et *a fortiori* très âgée (> 80 ans), qu'en tenant compte de l'ensemble de ces éléments de décision. Les essais cliniques contrôlés chez les sujets de plus de 70 ans sont rares. Dans le domaine de la prévention cardio-vasculaire, deux études apportent des informations, un sous-groupe de la Heart Protection Study (HPS) avec la simvastatine et l'étude PROSPER avec la pravastatine. La protection observée dans la population générale de HPS se retrouve chez les sujets âgés de plus de 70 ans, aussi bien en ce qui concerne les accidents coronariens que les événements cérébro-vasculaires. La différence était moins marquée dans PROSPER, sans différence significative pour ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux. Aucun de ces deux essais prospectifs contrôlés ne fournit spécifiquement de données chez les personnes âgées de plus de 80 ans. Par ailleurs, certains arguments expérimentaux et épidémiologiques suggèrent que les statines pourraient prévenir la survenue d'une maladie d'Alzheimer, mais les résultats de HPS et de PROSPER ne sont pas concluants à cet égard. Il convient donc d'attendre les résultats de nouvelles études à ce sujet, notamment dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Enfin, il ne faut pas oublier que le taux de cholestérol chez le sujet très âgé peut être interprété comme un marqueur de dénutrition en cas de valeur abaissée, situation relativement fréquente, surtout en institution, et qui est généralement associée à un risque accru de morbidité et de mortalité.

**MOTS-CLÉS :** Accident vasculaire cérébral - Cholestérol - Médecine factuelle - Sujet âgé - Statine - Maladie d'Alzheimer - Dénutrition

## INTRODUCTION

Les maladies cardio-vasculaires demeurent une cause importante de morbi-mortalité et leur prévention est un objectif majeur de santé publique (1). L'hypercholestérolémie, en particulier l'augmentation de la concentration de cholestérol LDL, est considérée comme un des facteurs de risque les plus importants (2, 3). Les statines sont les médicaments hypocholestérolémiantes les plus puissants. De plus, elles exercent

DO STATINS HAVE A PLACE FOR CARDIOVASCULAR PREVENTION IN ELDERLY PEOPLE ?

**SUMMARY :** Cardiovascular prevention should only be considered if the treatment reduces the incidence of coronary and cerebrovascular events and death. In elderly people, such treatment should also, and most importantly, help maintain a good quality of life, without increasing the risk of iatrogenic side-effects. These key-elements should be kept in mind when prescription of a statin is envisaged in the old (> 70 years) and especially the very old (> 80 years) individual. Randomised controlled trials in people above 70 years are rather rare. In the field of cardiovascular prevention, two studies provide information, on post-hoc analysis of the Heart Protection Study (HPS) with simvastatin and the PROSPER trial with pravastatin. The protection observed in the general population of HPS was also present in the subgroup of subjects aged above 70, both for coronary and cardiovascular events. The difference was less impressive in PROSPER, without any significant difference as far as the incidence of stroke was concerned. None of these two prospective trials provide specific data on individuals above 80. Interestingly, some experimental and epidemiological observations suggested that statins may prevent Alzheimer disease. However, the data from HPS and PROSPER are not convincing in this respect. Thus, results from new ongoing trials should be awaited, especially in patients with mild to moderate Alzheimer disease. Finally, it is noteworthy that low serum cholesterol level can be used as a marker of poor nutrition in very old people. Such condition is rather common, especially among institutionalised subjects, and is usually associated with a higher risk of morbidity and mortality.

**KEYWORDS :** Alzheimer disease - Cholesterol - Elderly - Evidence-based medicine - Malnutrition - Statin - Stroke

des effets extra-lipidiques potentiellement bénéfiques (4). Leur prescription est devenue de plus en plus incontournable chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire, en prévention primaire comme en prévention secondaire (1, 5). Ces molécules font partie, avec notamment l'aspirine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les bêta-bloquants, des différentes composantes de la «pharmacothérapie» de l'athérosclérose, tant au niveau curatif que préventif. Rappelons que dans l'approche de type «polypill» de prévention des complications de l'athérosclérose, ce sont les statines qui apparaissent exercer la protection la plus importante (6).

Avec l'avancée en âge, l'incidence et la prévalence des maladies cardiaques et artérielles augmentent. Cette évolution rendrait, en théorie du moins, utile, voire indispensable, le recours aux statines dans cette population. Pourtant, quelques enquêtes suggèrent que les statines sont largement sous-utilisées dans la population âgée (7), et paradoxalement surtout chez les

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Gériatrie, CHU Liège.

(2) Médecin généraliste, Barvaux-sur-Ourthe, Membre du Centre académique de Médecine Générale de l'Université Catholique de Louvain, Maître de Stage au Département de Médecine Générale de l'Université de Liège.

(3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

sujets âgés à haut risque (8). Les raisons en sont sans doute multiples. Ainsi, la sénescence se caractérise aussi par une limitation de l'espérance de vie, par une augmentation du nombre de maladies et de la fragilité, ainsi que par un accroissement du nombre de médicaments prescrits (9). La sécurité d'emploi des statines dans cette population peut donc poser question (10, 11). Par ailleurs, ce qui intéresse la personne âgée est d'abord, une bonne qualité de vie, autonome, plutôt qu'un nombre d'années à vivre en déclin fonctionnel. C'est dans ce contexte que nous aborderons, à la lumière de la littérature et de notre expérience clinique, la problématique de la prévention cardio-vasculaire et de la prescription des statines chez le sujet de plus de 80 ans.

### PRÉVENTION : UN AUTRE SENS...

La prévention de la mortalité est certes importante. Toutefois, le souhait principal de la personne âgée est de maintenir une bonne qualité de vie, synonyme d'autonomie (capacité à vivre seule, notamment) et de relation sociale conservée. A 75 ans, l'espérance de vie moyenne est encore de 9 ans chez un homme et 11 ans chez une femme (12). Toutefois, dans ces années restant à vivre, 5 années chez l'homme et 4 années chez la femme nécessiteront une prise en charge et un besoin de soins.

La prévention primaire, c'est-à-dire la correction des facteurs de risque chez des personnes indemnes de pathologies, est rare chez les grands vieillards, vu l'importance des co-morbidités et les antécédents médicaux souvent chargés de ces patients.

La prévention secondaire, à savoir la correction de facteurs de risque chez des personnes ayant déjà présenté des complications de l'athérosclérose pour éviter une récurrence, n'a de sens que si l'effet du traitement éventuel peut démontrer un bénéfice, non seulement en terme de mortalité, mais aussi, et peut être surtout, en terme de morbidité (source de handicap) pendant les années restant à vivre.

Au grand âge, il est souhaitable de s'inscrire dans une prévention tertiaire, c'est-à-dire de ralentir le déclin fonctionnel par des actions préventives. Cette démarche répond également mieux à la demande formulée, la plupart du temps, par les personnes âgées : de la «vie aux années» et pas nécessairement des années à vivre. Si un traitement médicamenteux démontre une action positive dans ce type de prévention, comme c'est le cas pour l'hypertension systolique isolée par exemple, il faut le

prescrire; si ce n'est pas le cas, l'ajout d'un médicament supplémentaire répond au principe de «futilité» et peut, en outre, générer des effets secondaires néfastes.

Dans ce cadre, le rôle du médecin de famille et du gériatre est plutôt de réaliser la prévention «quaternaire», c'est-à-dire d'éviter de poser des actes générateurs de complications médicales et inadaptés par rapport aux bénéfices que la personne âgée peut en tirer. La pathologie iatrogène génère 20% des causes d'hospitalisation des personnes de plus de 60 ans (13). Ce constat signifie que les symptômes conduisant à l'hospitalisation résultent d'actes thérapeutiques ou diagnostiques prescrits par un médecin, et ces complications iatrogènes nécessitent souvent de nouvelles interventions spécifiques, susceptibles elles aussi d'induire de nouveaux effets indésirables.

La prescription d'un traitement médicamenteux préventif doit donc, à partir de 75 ans, intégrer l'ensemble de ces paramètres (14). Elle ne se justifie que si un bénéfice réel sur la qualité de vie est démontré. Les thérapeutiques médicamenteuses de l'hypertension artérielle, de l'ostéoporose, de la dyslipidémie, par exemple, sont, à notre avis, conditionnées par ces principes fondamentaux chez le grand vieillard.

### MÉDECINE FACTUELLE EN GÉRIATRIE

Seuls 84 essais contrôlés randomisés sur 50.000 (soit seulement 1,7 %) réalisés entre 1990 et 2002 portent sur des échantillons de patients dont l'âge moyen est de 80 ans (15). Le manque d'informations objectives dans la population très âgée est donc flagrant. Il peut être expliqué par plusieurs facteurs. D'abord, le vieillissement est un processus physiologique involutif dont l'effet s'ajoute aux séquelles de pathologies antérieures et des effets environnementaux. Il est, dès lors, souvent difficile de déterminer l'effet du vieillissement *per se* chez l'homme. Ensuite, la population âgée est très hétérogène et la variabilité interindividuelle est importante. Il est rare d'avoir une mono-pathologie à évaluer et les risques de biais sont importants. Enfin, les critères d'inclusion choisis par les firmes pharmaceutiques et/ou retenus par les comités d'éthique excluent pratiquement toujours les patients fragilisés et souvent le fait d'avoir plus de 80 ans est un critère d'exclusion d'une étude clinique. L'industrie pharmaceutique n'est guère tentée par ce type de recherche chez les personnes très âgées, vu les complexités méthodologiques et les coûts prévisibles, sans certitude de la rentabilité de l'investissement.

Néanmoins, il s'agit là d'une population dont la proportion ne cesse d'augmenter et qui est une grande consommatrice de médicaments. On se trouve donc en face d'un véritable paradoxe.

En attendant les essais cliniques prospectifs spécifiquement consacrés aux personnes très âgées, qui mettront sans doute encore bien du temps à être publiés, le médecin praticien devra donc, pour ce groupe d'âge, extrapoler, mais avec la plus grande prudence, les résultats des études contrôlées réalisées dans des populations plus jeunes. Une alternative est de faire appel aux résultats plus discutables d'études ouvertes, à des séries d'observations de cas, ou encore aux conclusions de conférences de bonnes pratiques cliniques, mais dont le niveau de preuve n'est, par définition, pas très élevé dans cette population âgée très peu étudiée. D'autres méthodologies, comme l'irremplaçable pharmacovigilance et les arrêts thérapeutiques sous surveillance, sont à développer pour pallier les manques de connaissances dans la population âgée de plus de 70 ou 80 ans.

#### STATINES CHEZ LE SUJET ÂGÉ : ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS

Des informations plus précises ont été récemment obtenues quant à l'efficacité et la sécurité d'emploi des statines chez le sujet âgé (16, 17). Deux études récentes, contrôlées, randomisées *versus* placebo, se sont intéressées aux effets des statines chez des personnes de plus de 70 ans en étudiant non seulement la mortalité globale et cardio-vasculaire, mais aussi la morbidité liée à la maladie coronarienne, la décompensation cardiaque et l'accident vasculaire cérébral (AVC). Il s'agit de l'étude HPS («Heart Protection Study»), testant l'effet de la simvastatine 40 mg dans une très large population de plus de 20.000 sujets (dont 5.806 sujets âgés de plus de 70 ans enrôlés lors de leur sélection (18), et de l'étude PROSPER («PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk»), avec la pravastatine 40 mg spécifiquement réalisée chez des personnes âgées de 70 à 82 ans (19). Ces deux études ont déjà fait l'objet d'une analyse détaillée dans la revue (20, 21). Nous limiterons donc notre analyse en mettant les résultats de ces essais dans une perspective gériatrique. Un des intérêts de ces travaux est qu'ils étudient, outre la réduction du taux de cholestérol et ses effets sur la mortalité, deux causes importantes de déclin fonctionnel, l'AVC et l'insuffisance cardiaque, conséquences des accidents cardio-vasculaires sévères.

#### ETUDE HPS

L'étude HPS a inclus 20.536 sujets âgés de 40 à 80 ans, avec une maladie artérielle (coronaire ou périphérique) ou un diabète (18, 20). Après 5 ans de suivi, les patients traités par simvastatine (40 mg/jour) présentent une réduction significative de la mortalité totale (- 13 %,  $p = 0,0003$ ) par rapport au groupe placebo. La réduction du nombre de décès dans le groupe traité est principalement liée à la diminution significative de la mortalité cardio-vasculaire (- 17 %,  $p = 0,0001$ ), coronarienne en particulier. Des réductions significatives, d'environ 25%, furent observées pour ce qui concerne la fréquence de premier événement des infarctus non fatals et des décès d'origine coronarienne combinés, des AVC mortels ou non et des interventions de revascularisation de tout type. L'effet bénéfique significatif apparaissait à partir de la deuxième année de traitement dans toutes les sous-catégories étudiées et ce, même si les taux de cholestérol à l'inclusion étaient inférieurs à 193 mg/dl. L'effet de la simvastatine était additif à celui d'autres médicaments cardio-protecteurs; il n'y avait pas d'effet délétère sur le risque de cancer et d'hospitalisation pour causes non vasculaires.

Une analyse en fonction de trois catégories d'âge, < 65 ans, 65-<70 ans et > 70 ans, a été réalisée *a posteriori*. Elle n'a pas montré d'hétérogénéité en ce qui concerne la protection prodiguée par la simvastatine *versus* placebo en fonction de l'âge. L'étude HPS avait enrôlé un total de 5.806 sujets âgés de plus de 70 ans, patients à plus haut risque cardio-vasculaire ainsi que le démontre une plus grande fréquence d'événements par comparaison à celle observée dans les deux autres sous-groupes comportant des patients moins âgés. Dans ce sous-groupe de sujets âgés de > 70 ans, après 5 ans de survie 690 premiers événements vasculaires majeurs ont été enregistrés parmi 2.919 sujets traités par simvastatine (soit 23,6 %) par comparaison à 829 premiers événements parmi 2.887 sujets dans le groupe placebo (soit 28,7 %). Ceci représente une réduction du risque absolu de 5,1 % et une réduction du risque relatif de 17,8 %. La simvastatine a démontré son efficacité, chez les sujets âgés de plus de 70 ans comme chez les personnes d'âge inférieur, quel que soit le taux de cholestérol total ou de LDL cholestérol.

Les résultats de l'étude HPS sont intéressants puisqu'ils démontrent la même efficacité de la simvastatine en ce qui concerne la prévention cardio-vasculaire chez les sujets âgés par comparaison à celle observée chez les patients d'âge moyen. Il s'agit cependant d'une analyse par sous-groupe réalisée *a posteriori*. De plus, il

n'est pas possible d'isoler l'effet du traitement chez les patients très âgés, ayant plus de 80 ans, dans cette étude. Enfin, on ne peut que regretter le manque d'information quant à l'état fonctionnel et la fragilité des patients inclus dans cette étude. Il paraît toutefois assez clair, à l'analyse du «design» de l'essai et des contraintes imposées par le suivi, qu'ils devaient bénéficier d'un niveau d'autonomie important et qu'ils ne présentaient sans doute pas ou peu de facteurs de fragilité gériatrique.

#### ETUDE PROSPER

L'étude PROSPER est sans doute l'essai le plus important puisqu'il est, à ce jour, le seul qui ait spécifiquement évalué l'effet d'une statine dans une population âgée (19, 21). Nous l'analyserons donc plus en détail. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle dont le but était de vérifier que le traitement par pravastatine, en prévention primaire et secondaire, réduit le risque d'accident coronarien, d'AVC, de détérioration cognitive et d'incapacité chez des personnes âgées. Le mode de sélection des sujets de l'étude est particulièrement intéressant à analyser. Les patients étaient âgés de 70 à 82 ans et avaient des taux de cholestérol total entre 155 et 350 mg/dl. Ils furent soumis à une période d'essai pendant laquelle ils ont reçu un placebo en simple aveugle et ont été testés sur le plan cognitif. Les individus présentant une détérioration cognitive ou chez qui l'observance thérapeutique était jugée insuffisante ont été écartés d'emblée et donc non randomisés. Deux groupes furent constitués, un recevant de la pravastatine à la dose de 40 mg par jour et l'autre un placebo. Un suivi trimestriel était prévu. Le critère d'évaluation primaire était composite et comportait les décès d'origine coronarienne, les infarctus du myocarde non mortels et les AVC fatals ou non. D'autres comparaisons s'intéressaient aux accidents ischémiques transitoires, aux invalidités et à l'évolution des fonctions cognitives. Le «screening» de départ porta sur 23.770 personnes dont 16.714 furent d'emblée exclues pour non respect des critères d'inclusion ou refus. Ensuite, 7.056 sujets furent soumis au mois d'essai et testés au niveau cognitif, étape qui a encore exclu 1.252 individus. La randomisation se fit donc sur un ensemble de 5.804 personnes réparties au hasard en 2 groupes similaires, 2.891 traités par pravastatine et 2.913 recevant un placebo. L'observance thérapeutique fut de 94% dans les 2 populations, avec un suivi moyen de 3,2 années.

Le critère composite principal est survenu moins fréquemment dans le groupe pravastatine

que dans le groupe placebo (réduction du risque relatif de 15 %,  $p = 0,014$ ). Si un effet significatif fut observé sur les accidents coronariens, fatals ou non (- 19 %,  $p = 0,006$ ), aucun effet ne fut mis en évidence sur le risque d'AVC (+ 3 %, NS). Par contre, une tendance à la réduction du nombre d'accidents ischémiques transitoires a été notée dans le groupe pravastatine par comparaison au groupe placebo (- 25 %,  $p = 0,051$ ), sans toutefois atteindre le seuil de la signification statistique. L'incidence de décompensation cardiaque n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Le risque de mortalité coronarienne a été réduit chez les sujets sous pravastatine (- 24 %,  $p = 0,043$ ), mais pas la mortalité globale toutes causes confondues (- 3 %, NS). Aucune protection contre la détérioration cognitive ne fut démontrée (voir plus loin). L'incidence de nouveaux cas de cancers, quoique inférieure à celle attendue en fonction de l'âge, fut plus élevée dans le groupe traité par pravastatine que dans le groupe placebo (+ 25 %,  $p = 0,02$ ). Selon les auteurs, cette différence serait due au hasard du recrutement plutôt qu'à l'effet de la molécule elle-même. Enfin, l'étude PROSPER a confirmé la bonne tolérance de la pravastatine, avec notamment l'absence d'interactions avec les nombreux autres médicaments pris par ces patients âgés (la pravastatine n'est pas métabolisée par la cytochrome P450 3A4).

Les résultats de PROSPER apparaissent globalement moins favorables que ceux d'HPS, en particulier en ce qui concerne le risque d'AVC et ce, pour une raison qui n'apparaît pas clairement. Il faut noter que cette étude s'intéressait à des patients plus âgés que dans HPS. Le fait que PROSPER ait exclu un très grand nombre de patients, dont plus de 17% des sujets initialement retenus furent encore éliminés pour troubles cognitifs et mauvaise observance thérapeutique après un mois d'essai, est important à prendre en considération quand on connaît l'incidence importante de ces problèmes après 80 ans. Par ailleurs, bien qu'il s'agisse d'une étude spécifique au sujet âgé, il n'y a, hormis l'âge, aucune indication précise quant au profil gériatrique des sujets recrutés, comme leur état fonctionnel ou les autres pathologies concomitantes éventuelles. Ici aussi, il est donc licite de s'interroger sur le caractère réellement gériatrique de cette population très sélectionnée et, dès lors, pas nécessairement représentative.

#### MÉTA-ANALYSES

Une méta-analyse, publiée en 2004 (22), a concerné spécifiquement la relation entre hypercholestérolémie et maladies coronariennes dans

la population âgée. L'analyse de l'ensemble des résultats obtenus dans les grandes études chez des individus de plus de 65 ans démontre, de manière globale, une relation significative entre la mortalité coronarienne et la concentration de cholestérol. Cependant, la relation n'est significative que chez les hommes, et pas chez les femmes. Par ailleurs, pour un octogénaire au début du suivi, il existe une corrélation négative entre le taux de cholestérol total et la mortalité globale. En outre, il ne paraît pas y avoir d'évidence de relation positive entre incidence d'événements coronariens et cholestérolémie dans cette tranche d'âge.

Dans la grande méta-analyse concernant l'efficacité et la sécurité d'un traitement par statine publiée dans le *Lancet* en 2005 (4), les 90.056 sujets recrutés dans 14 essais randomisés *versus* placebo ont été divisés en deux sous-groupes en fonction de l'âge < 65 ans et > 65 ans. Dans ce dernier groupe, 2.900 (11,7 %) événements vasculaires majeurs ont été observés dans le groupe statine, par comparaison à 3.546 événements (20,3 %) dans le groupe placebo. Ceci correspond à un risque relatif de 0,81 (intervalle de confiance à 95 % : 0,77-0,86). Par comparaison, le risque relatif statine *versus* placebo était de 0,78 chez les sujets âgés de 65 ans ou moins, une valeur non significativement différente de celle observée chez les sujets plus âgés. Les auteurs mentionnent que l'effet positif des statines est également observé chez les sujets âgés de plus de 75 ans, mais sans donner de données chiffrées à ce sujet et sans préciser les caractéristiques fonctionnelles de cette population.

La prescription d'une statine en prévention cardio-vasculaire chez un sujet âgé reste un sujet âprement débattu. Certains mettent en exergue une sous-utilisation injustifiée des statines dans la population âgée (7, 8, 10), alors que d'autres préconisent plutôt la prudence en raison d'un niveau de preuve jugé insuffisant (notamment chez les sujets très âgés) et du risque plus élevé de manifestations indésirables dans ce groupe de patients (11). Plutôt que d'établir des règles générales, très difficiles au vu de la forte hétérogénéité inter-individuelle dans cette population âgée, il nous paraît qu'il convient plutôt de recommander une prescription réfléchie, basée sur l'intégration du rapport bénéfice/risque escompté de l'intervention dans le contexte gériatrique général propre à chaque patient.

## STATINES ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Les sujets âgés sont à plus haut risque d'AVC, complications qui altèrent souvent de façon majeure la qualité de la vie. Un éventuel effet protecteur des statines sur le risque d'AVC devrait donc être considéré comme un effet bénéfique majeur dans cette population (23, 24). Comme on vient de le rappeler, les résultats de l'étude PROSPER sont cependant plutôt décevants de ce point de vue (19).

Une revue systématique de la littérature, aboutissant à une méta-analyse de 10 essais chez 3.443 sujets, a montré qu'un traitement conventionnel par statine est efficace et sûr pour diminuer la vitesse de progression de l'athérosclérose carotidienne au long cours. De plus, les résultats suggèrent qu'un traitement plus agressif par statine pourrait s'avérer encore supérieur, en terme de régression des plaques d'athérosclérose (25). Hélas, toutes ces études ont inclus des sujets âgés de 30 à 70 ans, excluant donc les patients âgés.

Dans la population générale, les statines ont surtout montré leur efficacité en prévention des complications coronariennes. Cependant, de plus en plus d'études ont démontré également l'existence d'un effet protecteur vis-à-vis des AVC. Une analyse combinée des résultats de 9 études incluant 70.070 patients a montré une réduction significative du risque relatif de 21 % et du risque absolu de 0,9 % sous traitement par statine par rapport à un placebo (26). Une autre méta-analyse de 65 essais comportant un total de 200.607 individus a montré une réduction de 18 % du risque d'AVC fatals et non fatals sous statine par rapport à un groupe contrôle (27). Il ressort de ce travail important de compilation, portant toutefois sur des études majoritairement réalisées chez des sujets âgés de moins de 70 ans, que la protection cérébro-vasculaire est d'amplitude comparable chez les sujets atteints ou non de maladie coronaire. Hélas, comme déjà signalé, la seule étude réalisée spécifiquement chez le sujet âgé (PROSPER) s'est montrée négative à cet égard (19). Il est donc urgent que des études de prévention des AVC par les statines soient spécifiquement réalisées dans la population âgée (> 70 ans) et, plus particulièrement, très âgée (> 80 ans) avant de pouvoir recommander une attitude de prescription plus systématique dans cette indication spécifique.

## STATINES ET MALADIE D'ALZHEIMER

Les accidents vasculaires cérébraux peuvent conduire à une démence vasculaire qui, avec la

maladie d'Alzheimer, représentent la cause la plus fréquente de démence du sujet âgé. Bien que reposant sur des mécanismes physiopathologiques différents, ces deux entités partagent probablement certains processus communs. Des données expérimentales et épidémiologiques récentes suggèrent qu'il pourrait y avoir un lien entre la maladie d'Alzheimer et le métabolisme du cholestérol (23, 24). Sur la base de ces observations, il a été suggéré que les statines pourraient être associées à une prévalence moindre de démence ou de maladie d'Alzheimer (28). Quelques études épidémiologiques plaident en faveur de cette hypothèse, mais on connaît les difficultés d'interprétation de ce type de données purement observationnelles sujettes à de nombreux facteurs confondants qui peuvent être autant de biais (29).

Dans l'étude de cohorte longitudinale «Cardiovascular Health Study», le traitement par statine ne s'accompagne pas d'une réduction significative du risque de démence, qu'elle soit d'origine vasculaire, de type Alzheimer ou mixte (30). Dans la même étude, les effets d'un traitement par statine ont été évalués sur le déclin des fonctions cognitives évaluées par le «Mini-mental State Examination» score lors d'un suivi de 7 années chez 3.334 sujets âgés de plus de 65 ans (31). Les résultats montrent que le traitement par statine est associé à une légère réduction de la détérioration des fonctions cognitives dans la population âgée, sans différence significative en ce qui concerne l'imagerie cérébrale évaluée par résonance magnétique nucléaire. Selon les auteurs, les effets observés sur le déclin cognitif ne paraissent pas pouvoir s'expliquer entièrement par la seule diminution de la cholestérolémie. Le rôle des statines dans cette indication ne pourra être vraiment établi que par des études prospectives parfaitement contrôlées. Cette question a été spécifiquement abordée dans les deux grandes études de prévention cardio-vasculaire déjà mentionnées, les études PROSPER (19) avec la pravastatine et HPS (18) avec la simvastatine. Dans ces deux essais d'intervention, les résultats ont été non concluants : en effet, durant les 3 et 5 ans, respectivement, de suivi clinique, aucune différence de déclin cognitif n'a été observée entre les patients sous statine et ceux sous placebo. Les résultats en terme de prévention primaire (patients indemnes de maladie d'Alzheimer au départ) sont donc discordants en fonction des études considérées.

Enfin, on peut s'interroger sur les effets potentiels des statines chez les patients présentant déjà une maladie d'Alzheimer légère à

modérée ? L'étude «Alzheimer Disease Cholesterol-Lowering Treatment» est une étude «proof-of-concept» en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, visant à évaluer les avantages cliniques de l'atorvastatine (80 mg/jour) chez 63 patients de plus de 50 ans atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée et traités par un anti-cholinestérase (32). Après 12 mois de suivi, les patients traités par l'atorvastatine ont stabilisé, voire amélioré, les divers indices d'évaluation cognitive alors que les patients du groupe placebo ont présenté un déclin cognitif. Au vu de ces résultats préliminaires plutôt positifs, une vaste étude (LEADe) randomisée, en double aveugle, avec groupes parallèles est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'atorvastatine 80 mg associée au donépézil *versus* le donépézil seul chez environ 600 patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée et suivis pendant 72 semaines. Les résultats devraient pouvoir établir l'intérêt ou non des statines dans la maladie d'Alzheimer.

Selon une enquête récente menée au Royaume-Uni, une proportion substantielle de cliniciens, que ceux-ci soient généralistes, gériatres ou psychiatres, favorise l'utilisation des statines en prévention primaire ou secondaire de la détérioration cognitive d'origine vasculaire, malgré le manque de preuves quant à l'efficacité de ces médicaments dans cette indication (33). Au vu des résultats discordants des résultats disponibles actuellement, il nous paraît raisonnable d'attendre un niveau de preuve plus élevé avant de considérer la prescription d'une statine pour prévenir ou ralentir la progression d'une démence, d'autant plus que les statines ne sont pas exemptes de manifestations indésirables dans la population âgée (11).

#### CHOLESTÉROL, UN AUTRE REGARD...

L'évaluation du taux de cholestérol est souvent uniquement interprétée comme un facteur de risque cardio-vasculaire, en particulier en ce qui concerne sa fraction LDL. De nombreuses études ont clairement démontré l'intérêt de diminuer les taux de cholestérol total et LDL pour réduire la mortalité et la morbidité cardio-vasculaire dans la population générale. Plus les taux de LDL sont bas et plus le risque cardio-vasculaire est faible (2-4).

En gériatrie, la mesure de la concentration du cholestérol total est aussi réalisée dans le but de surveiller les paramètres nutritionnels et dépister une dénutrition chronique. La prévalence de la dénutrition varie, en effet, entre 10 et 50 % dans la population âgée, mais dépasse ces valeurs

dans la population institutionnalisée (34, 35). Les pathologies sévères, aiguës ou chroniques, sont responsables d'un hypercatabolisme parfois sévère. La dénutrition endogène qui en résulte aboutit à une perte de poids significative et à une augmentation de la fragilité; en particulier le risque infectieux de ces vieillards dénutris paraît majeur. Cette perte pondérale ne sera pratiquement jamais compensée (36). Le cholestérol total est donc un marqueur de l'état nutritionnel et un taux abaissé est le témoin d'une dénutrition chronique. Des valeurs inférieures à 120 mg/dl sont fréquemment observées chez des patients fragilisés par des pathologies chroniques, avec une invalidité majeure et ce, surtout chez les sujets institutionnalisés.

Diverses études ont démontré une relation inverse entre le risque de mortalité globale (principalement par infection et cancer) et la valeur de la cholestérolémie. Une augmentation de 1 millimole par litre (environ 40 mg/dl) de la concentration de cholestérol correspond à une diminution de 15% de mortalité dans un groupe de patients âgés de plus de 85 ans et suivis à 10 ans, sans accroissement de la mortalité cardiovasculaire (37, 38). D'autres travaux (39, 40) confirment la valeur des taux de cholestérol total bas dans la prédiction de la mortalité, de la durée d'hospitalisation pour une pathologie aiguë et du risque de dépendance.

## CONCLUSIONS

L'avancée en âge est caractérisée par une augmentation de la consommation médicamenteuse. Les stratégies de prévention doivent s'adapter à l'espérance de vie escomptée, sans oublier la qualité de vie. La prévention en général doit aussi tenir compte du profil gériatrique de la personne considérée. On ne traite pas un paramètre (pression artérielle, cholestérolémie, densité osseuse,...), mais un patient dans sa globalité en fonction de ses handicaps. Il ne faut jamais oublier que la pathologie iatrogène, fréquente par ailleurs, est corrélée avec le nombre de médicaments administrés.

Actuellement, aucune étude randomisée d'intervention ne permet d'affirmer qu'il faut instaurer un traitement par statines chez le patient de plus de 80 ans pour prévenir la mortalité et la morbidité cardiaque et neuro-vasculaire. Les études chez les personnes à risque âgées de plus de 70 ans sont encore relativement limitées. Les résultats semblent être en accord avec la protection rapportée dans la population générale non âgée, même si certaines discordances ont été parfois notées. Par contre, la relation inverse

entre le risque de mortalité globale et le taux de cholestérol total est clairement démontrée dans diverses études épidémiologiques. Rien ne prouve toutefois que l'effet des statines sur l'abaissement du cholestérol total ait un impact négatif sur la mortalité globale, puisque les statines réduisent principalement le LDL cholestérol. Enfin, rien ne permet non plus d'affirmer que, pour des patients sous statines au long cours, en prévention primaire et surtout secondaire, il soit justifié d'arrêter ces médicaments dès que les patients dépassent 80 ans. Nous manquons de références objectives que seules des études randomisées réalisées sur ces groupes sélectionnés permettront d'obtenir, espérons-le, dans un avenir proche.

Devant l'impact démographique, médical et économique du vieillissement, il paraît urgent d'instaurer ce type de réflexion afin de répondre le plus justement possible aux nombreuses questions que cette population âgée et très âgée génère dans notre pratique médicale quotidienne.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.
2. Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.
3. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ? *Rev. Med. Liège*, 2003, **58**, 191-197.
4. 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**, 1267-1278.
5. 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, **285**, 2486-2497.
6. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **57**, 527-533.
7. Gaw A.— The care gap : underuse of statin therapy in the elderly. *Int J Clin Pract*, 2004, **58**, 777-785.
8. Ko DT, Mamdani M, Alter DA.— Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients : the treatment-risk paradox. *JAMA*, 2004, **291**, 1864-1870.
9. Scheen AJ.— Particularités de la pharmacothérapie chez le sujet âgé. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 201-204.

10. LaRosa JC.— Is aggressive lipid-lowering effective and safe in the older adult ? *Clin Cardiol*, 2005, **28**, 404-407.
11. Golomb BA.— Implications of statin adverse effects in the elderly. *Expert Opin Drug Saf*, 2005, **4**, 389-397.
12. Van Oyen A. et al.— Differential inequity in health expectancy by region in Belgium. *Soz Praventiv Med*, 2005, **50**, 301-310.
13. Mannesse CK, Derckx FA, deRidder MA, et al.— Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission : cross sectional study. *BMJ*, 1997, **315**, 1057-1058.
14. Schwartz CE, Ozmikowski RJ, Hoaglin DC, et al.— Can a survey influence quality of care in nursing homes? The impact of the New York Quality Assurance System on resident deterioration and adverse outcomes. *J Aging Health*, 1994, **6**, 549-572.
15. Le Quintrec JL, Bussy C, Goldmar JL, et al.— Randomized controlled drug trials on very elderly subjects: descriptive and methodological analysis of trials published between 1990 and 2002 and comparison with trials on adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, **60**, 340-344.
16. Eimer MJ, Stone NJ.— Evidence-based treatment of lipids in the elderly. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, **6**, 388-397.
17. Mungall MM, Gaw A.— Statin therapy in the elderly. *Curr Opin Lipidol*, 2004, **15**, 453-457.
18. 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**, 1623-1630.
19. Heart Protection Study Collaborative Group.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. *Lancet*, 2002, **360**, 7-22.
20. Kulbertus H, Scheen AJ.— La MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
21. Kulbertus H, Scheen AJ. - L'étude PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 809-813.
22. Anum E A, Adera T.— Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly : a meta-analysis. *Ann Epidemiol*, 2004, **14**, 705-721.
23. Sadzot B, Hans G, Bottin P, Moonen G.— Des statines pour le cerveau ? *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 621-627.
24. Scheen AJ, Sadzot B.— Quelles indications pour les statines hormis le traitement de l'hypercholestérolémie ? *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 1954-1959.
25. Kang S, Wu Y, Li X.— Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis : a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2004, **177**, 433-442.
26. Amarenco P, Tonkin AM.— Statins for stroke prevention : disappointment and hope. *Circulation*, 2004, **109**, 44-49.
27. Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC.— Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004, **117**, 596-606.
28. Waldman A, Kritharides L.— The pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Their role in osteoporosis and dementia. *Drugs*, 2003, **63**, 139-152.
29. Miller LJ, Chacko R.— The role of cholesterol and statins in Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*, 2004, **38**, 91-98.
30. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al.— Statin use and the risk of incident dementia : the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*, 2005, **62**, 1047-1051.
31. Bernick C, Katz R, Smith NL, et al.— Statins and cognitive function in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 2005, **65**, 1388-1394.
32. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor D, et al.— Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease : preliminary results. *Arch Neurol*, 2005, **62**, 753-757.
33. Suribhatla S, Dennis MS, Potter JF.— A study of statin use in the prevention of cognitive impairment of vascular origin in the UK. *J Neurol Sci*, 2005, **229-230**, 147-150.
34. Gazzotti C, Arnaud-Battandier F, Parello M, et al.— Prevention of malnutrition in older people during and after hospitalisation: results from a randomised controlled clinical trial. *Age Ageing*, 2003, **32**, 321-325.
35. Payette H.— Nutrition as a determinant of functional autonomy and quality of life in aging : a research program. *Can J Physiol Pharmacol*, 2005, **83**, 1061-1070.
36. Roberts S, Fuss P, Heyman MB, Young VR.— Control of food intake in older men. *JAMA*, 1994, **272**, 1601-1606.
37. Weverling-Rijnburger AW, Blauw GJ, Lagay AM, et al.— Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*, 1997, **350**, 1119-1123.
38. Onder G, Landi F, Vopato S, et al.— Serum cholesterol levels and in-hospital mortality in the elderly. *Am J Med*, 2003, **115**, 265-271.
39. Schalk BW, Visser M, Deeg DJ, Bouter LM.— Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing*, 2004, **33**, 266-272.
40. Schupf N, Costa R, Luschsinger J, et al.— Relationship between plasma lipids and all cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc*, 2005, **53**, 219-226.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. J. Petermans, Service de Gériatrie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
email : jean.petermans@chu.ulg.ac.be