

GESTION DES STATINES EN UCDG

ANNEXE 1 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG -2^{IÈME} ÉDITION [1]»

Cette fiche pratique est présentée à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du médecin ou du pharmacien.

2^{ème} édition

Auteurs :

Bernadette Loontjens, M.D., gériatre, Centre hospitalier régional de Lanaudière, CISSS de Lanaudière
Daniel Tessier, M.D., M.Sc., gériatre, installation CSSS-IUGS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS
Nayfé Abdul-Hadi, B.Pharm, M.Sc., pharmacienne, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal



Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques
et des services hospitaliers de gériatrie du Québec

Révisure :

Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Illustrations : Victoire K-Bezeau

GÉNÉRALITÉS

L'usage des statines est largement répandu, que ce soit en prévention primaire ou secondaire des maladies vasculaires. Mais quelle est la place des statines chez les patients âgés, voire très âgés, que l'on retrouve en UCDG? Les statines sont la catégorie de médicaments la plus couramment utilisée au Canada, chez les plus de 65 ans, habitant en collectivité. En 2012, près de la moitié des personnes âgées (46,6 %) consommait cette catégorie de médicaments et les statines ont représenté la plus grande part des dépenses (7,9 %, soit 344,7 millions de dollars) des régimes publics d'assurance-médicaments liées aux personnes âgées. Le taux d'utilisation varie cependant en fonction de l'âge : 46 % (65-74 ans), 51 % (75-84 ans) et 39 % (85 ans et plus) [2]. En établissement de soins de longue durée, les statines arrivent au 7^{ème} rang, ils sont prescrits chez 29,8 % des résidents [2].

PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET TAUX DE CHOLESTÉROL EN GÉRIATRIE

L'évaluation du risque cardiovasculaire est déterminante dans la décision de débiter ou non des statines. L'outil le plus utilisé, et recommandé dans les lignes directrices canadiennes [3], est le Framingham Risk Score (FRS) qui a été développé à partir d'une cohorte d'une population caucasienne de 30 à 70 ans, suivis pendant 12 ans. Le FRS calcule trois niveaux de risque à 10 ans d'avoir un événement cardiovasculaire : élevé (FRS \geq 20 %), modéré (FRS entre 10 et 19 %) et faible (FRS < 10 %). Le modèle de Framingham n'est par contre pas validé pour les plus de 75 ans. Les lignes directrices Américaines préconisent l'utilisation du Pooled Cohort Risk Assessment Equations (développé à partir de 5 cohortes), mesurant également un risque à 10 ans et que l'on peut retrouver sur le site internet du American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [4]. D'emblée, on réalise les limitations dans la population gériatrique : la population étudiée s'arrête à 70 ans (79 ans pour l'ACC/AHA), le risque est calculé sur une durée de 10 ans, ce qui prend une autre signification quand on a 90 ans. Le calcul de risque chez les patients plus âgés devient beaucoup moins précis et repose sur des extrapolations. D'autres méthodes de calcul de risque ont été élaboré (Reynolds Risk Score, QRisk) [5-7]. Le modèle de Sheffield prédit les gains potentiels des traitements antihypertenseurs et par statines en fonction de l'âge et des scores de risque. Les tableaux de risque montrent que les plus âgés bénéficient moins des traitements [8].

Les individus atteignant le grand âge sans aucun événement cardiovasculaire ne bénéficient peut être pas autant des effets bénéfiques des statines. Ces « survivants » sont possiblement protégés par une génétique particulière et des habitudes de vie plus saines. Les statines ont, chez ces individus, moins d'effet sur la progression de la maladie cardiovasculaire [8].

L'ischémie silencieuse ou occulte est fréquente et augmente avec l'âge ainsi que l'athérosclérose sub clinique. Une étude sur autopsie chez des personnes de plus de 70 ans, démontre un taux des sténoses coronariennes bien plus élevé que la prévalence clinique. La limite entre prévention primaire et secondaire devient donc plus floue [9, 10].

Il a été démontré que d'abaisser le taux de cholestérol total de 1 mmol/L diminue de façon significative le taux de mortalité par cardiopathie ischémique. Par contre, cette diminution de risque s'affaiblit clairement avec l'avancée en âge : diminution du risque de moitié chez les 40-49 ans, d'un tiers chez les 50-69 ans, un sixième chez les 70-89 ans. Mais bien que la diminution de risque s'atténue avec l'âge, l'effet absolu du cholestérol sur la mortalité ischémique cardiaque reste supérieure chez les plus âgés que chez les plus

jeunes. Il n’y a par contre pas d’association entre le taux de cholestérol et AVC ischémique. On retrouve même une association négative avec l’AVC hémorragique [2, 10, 11].

Selon les lignes directrices 2016 sur la prise en charge de la dyslipidémie pour la prévention de la maladie cardiovasculaire chez l’adulte par la Société canadienne de cardiologie [3], il est acceptable de faire un bilan lipidique chez une personne qui n’est pas à jeun. Cela s’avère très intéressant pour nos personnes âgées diabétiques. Par contre, pour les personnes ayant des antécédents de triglycérides > 4,5 mmol / L, il est recommandé de faire le bilan lipidique à jeun.

Le taux de cholestérol chez le sujet très âgé reflète l’état nutritionnel. Il peut être interprété comme un marqueur de dénutrition en cas de valeur abaissée, situation relativement fréquente, et qui est associé à un risque accru de morbidité et de mortalité. Diverses études ont démontré une relation inverse entre le risque de mortalité globale (principalement par infection et cancer) et la valeur de cholestérolémie [11, 12]. Toutefois, cette relation se normalise lorsqu’on corrige pour les autres facteurs de comorbidité tels l’albumine et la ferritine.

Les essais thérapeutiques randomisés (cf. annexe 2) concernant les effets cliniques des statines ayant spécifiquement ciblé une population plus âgée (ex. PROSPER) ou ayant inclus dans leur population un échantillon de sujets > 65 ans **sont rares**. Les issues sont habituellement d’ordre cardiovasculaire et montrent peu d’effets sur la mortalité globale en prévention secondaire et encore moins en prévention primaire [13]. Les sujets recrutés dans ces études sont généralement en bonne forme relative et les sujets « fragiles » ou trop multi pathologiques ont été exclus. Cet élément doit être pris en compte avant de transposer les résultats à des populations gériatriques plus larges. À titre indicatif, pour recruter 5804 sujets, l’étude PROSPER [14] a évalué 23 770 candidats, donc le taux de recrutement a été de 24,4 %. Dans l’ensemble, ces essais thérapeutiques [14-22] ont démontré des résultats positifs dans le groupe 65-80 ans sous traitement actif comparativement au groupe sous placebo. La durée des études a varié entre 1,9 et 6 ans. La seule étude vraiment « gériatrique » (PROSPER) a démontré un effet à 3,2 ans de suivi.

Nous en tirons les conclusions suivantes :

- **L’initiation ou le maintien d’une statine dans le groupe d’âge 65-80 ans devrait prendre en compte le niveau initial de LDL-C, la présence (ainsi que la gravité) de la maladie vasculaire établie ou la présence de facteurs de risque comme le diabète, l’hypertension artérielle et le tabagisme.**
- **Chez le sujet fragilisé avec espérance de vie plus limitée (< 5 ans), il apparaît raisonnable de ne pas initier ou même considérer l’arrêt d’une statine. Dans toutes ces circonstances, le jugement clinique et l’avis du patient ainsi que de sa famille doivent être considérés.**

Le **figure 1** (page 5) propose un arbre décisionnel pour l’initiation, le maintien ou le retrait d’une statine chez la personne âgée de 80 ans et plus, basé sur les références consultées et l’expérience clinique des auteurs.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Les statines sont des inhibiteurs de l’HMG-CoA réductase, une enzyme participant à la synthèse du cholestérol, et leur élimination est principalement fécale. La plupart des personnes âgées atteignent leur cible thérapeutique avec des doses d’intensité faible à moyenne de statines (cf. tableau 1). **De hautes doses chez les personnes âgées peuvent conduire à un risque accru d’effets indésirables et ne sont pas recommandées.** Les statines peuvent être données le matin ou le soir sans égard aux repas [23].

Tableau 1 : Choix des statines chez la personne âgée [3, 23-25]

Médicament	Dose - adulte (mg/jr)	Dose – personne âgée (mg/jr) ¹	Dose équivalente ² (mg)	Métabolisme (substrat)	Particularités **
Rosuvastatine ³ (Crestor®)	5-40	5-10	2,5	CYP2C9, CYP3A4 (faible)	<ul style="list-style-type: none"> • 10 % d’élimination dans l’urine • Si Clcr ≤ 30 ml/min, limiter la dose à 10 mg/jr

Médicament	Dose - adulte (mg/jr)	Dose – personne âgée (mg/jr) ¹	Dose équivalente ² (mg)	Métabolisme (substrat)	Particularités **
Pravastatine ³ (Pravachol®)	10-80	20-40	20	CYP3A4 (faible)	Pénètre plus difficilement les muscles
Atorvastatine ⁴ (Lipitor®)	10-80	10-20	5	CYP3A4	Médicament de choix en présence d'insuffisance rénale sévère (Clcr ≤ 30 ml/min)
Fluvastatine ⁴ (Lescol®)	20-80	20-80	40	CYP2C9 (important), CYP2C8, CYP3A4 (faible)	Pas d'ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale
Lovastatine ⁴ (Mevacor®)	20-80	20-40	20	CYP3A4 (important)	Prendre en mangeant (augmentation de la biodisponibilité de 50 %)
Simvastatine ⁴ (Zocor®)	5-80	10-40	10	CYP3A4 (important)	Éviter avec amiodarone ou amlodipine

** Toutes les statines doivent être utilisées avec grande prudence en cas d'alcoolisme chronique ou de maladie hépatique.

LDL-C : lipoprotéines de faible densité; HDL-C : lipoprotéines de haute densité; TG : triglycérides

¹ Intensité faible à modérée; ² Dose équivalente : effet similaire thérapeutique; ³ Hydrophile; ⁴ Lipophile

EFFETS INDÉSIRABLES

En général, les statines sont bien tolérées mais, quelques effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux bénins ou des myalgies (cf. tableau 2) sont les raisons les plus fréquemment invoquées par les patients pour interrompre spontanément leur traitement. L'arrêt des statines a été estimé à plus de 25 % à six mois et après deux ans, à 40 % chez les personnes avec syndrome coronarien aigu, à 36 % chez les patients souffrant de maladies coronariennes chroniques et à 25 % en prévention primaire [14]. L'annexe 3 présente un algorithme de prise en charge des symptômes musculaires (douleurs ou faiblesse). Un autre effet indésirable est la dysfonction hépatique, soit une élévation des enzymes hépatiques (ALT) à plus de 3 fois la limite normale supérieure [26]. Par ailleurs, un avis de Santé Canada (janvier 2013) nous informe du faible risque d'augmentation du taux de glycémie et du faible risque accru de diabète chez les patients déjà susceptibles de développer cette maladie (personne ayant un taux élevé de glycémie ou de triglycérides, obèse ou hypertendue) [27]. Bien que les données actuelles ne démontrent pas un impact significatif des statines sur les fonctions cognitives [28], si des symptômes d'atteinte cognitive semblent être augmentés lors des premiers mois de la prise de statines, il est suggéré de vérifier si d'autres médicaments peuvent contribuer aux symptômes et de tester la diminution des symptômes en cessant le médicament pendant 1 ou 2 mois. Si on observe une amélioration et que l'indication est claire, on peut tenter de remplacer par une statine moins lipophile tel que la pravastatine ou la rosuvastatine [29].

Tableau 2 : Facteurs de risque d'apparition de myopathie* sous statines [23, 30-33]

Liés au patient	Liés au traitement
<ul style="list-style-type: none"> • Age avancé (> 80 ans) • Sexe féminin • Faible indice de masse corporelle (≤ 21) • Maladies chroniques telles que l'hypothyroïdie non traitée, l'insuffisance rénale et hépatique chronique • Consommation excessive d'alcool 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose élevée des statines • Interactions médicamenteuses (voir ci-après) • Ajout d'autres hypolipémiants tels que l'acide nicotinique ou fibrates • Dysfonction hépatique (élévation des enzymes hépatiques de plus de trois fois la limite supérieure normale) • Diabète • Myopathie

*Terme général faisant référence à une pathologie des muscles.

Quant aux interactions médicamenteuses, on observe une augmentation de l'effet de toxicité des statines (surtout lovastatine, atorvastatine et simvastatine) en présence de [3, 10, 24]:

- Amiodarone, dronedarone

- Macrolides (clarithromycine, azithromycine, érythromycine et télichromycine)
- Antifongiques (fluconazole, itraconazole et ketoconazole, voriconazole)
- Diclofénac
- Cyclosporine
- Bloqueurs des canaux calciques (diltiazem, verapamil)
- Jus de pamplemousse



AUTRES MOLÉCULES

En cas d'hyperlipidémie, les statines sont les médicaments de premier choix. Les fibrates (fénofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate), la cholestyramine, l'acide nicotinique et l'ézétimibe peuvent être envisagés **en dernier recours** lorsque les statines sont contre-indiquées, mal supportées ou peu efficaces [26, 34].

CAS CLINIQUE I

Madame L., 94 ans, vit seule dans son logement, autonome pour ses AVQ et AVD mais depuis 6 mois a plus de difficultés selon sa fille. Elle aurait eu de l'angine il y a 20 ans, est hypertendue et fume, et souffre de dégénérescence maculaire ce qui l'affecte beaucoup. Elle prend du alendronate 70 mg 1 fois par semaine, diltiazem CD 360 mg die, levothyroxine 0,1 mg die, mirtazapine 7,5 mg die, lovastatin 20 mg die, calD bid, ASA 80, ramipril 10, et lorazepam 1 mg tous les soirs, de longue date. Elle se dit tannée d'avaler toutes ces pilules.

On note dans son dossier une hospitalisation récente (2 mois) pour pneumonie, avec légère augmentation des troponines. Le cardiologue a conclu à une MCAS possible mais a préconisé une approche conservatrice vu son grand âge. Elle est restée à l'urgence 3 jours puis a eu congé à domicile. Elle consulte cette fois pour une altération de l'état général, une toux grasse persistante et des chutes fréquentes. Elle ne mange presque plus, ne sort plus de chez elle, se sent fatiguée et faible. Le diagnostic de pneumonie est posé.

Approche initiale

Mise sous azithromycine x 5 jours, cefuroxime x 10 jours à l'urgence et une admission à l'UCDG est demandée. Dès l'admission, une révision de la polymédication est faite et le lovastatin est cessé temporairement vu l'azithromycine. Le lorazepam est sevré progressivement. Une anamnèse plus poussée nous démontre une faiblesse progressive depuis plus de 6 mois avec répercussion sur l'autonomie aux AVD (compensée par sa fille), puis aux AVQ depuis la dernière hospitalisation. Elle a perdu 6 kg depuis la dernière hospitalisation.

Mi-séjour

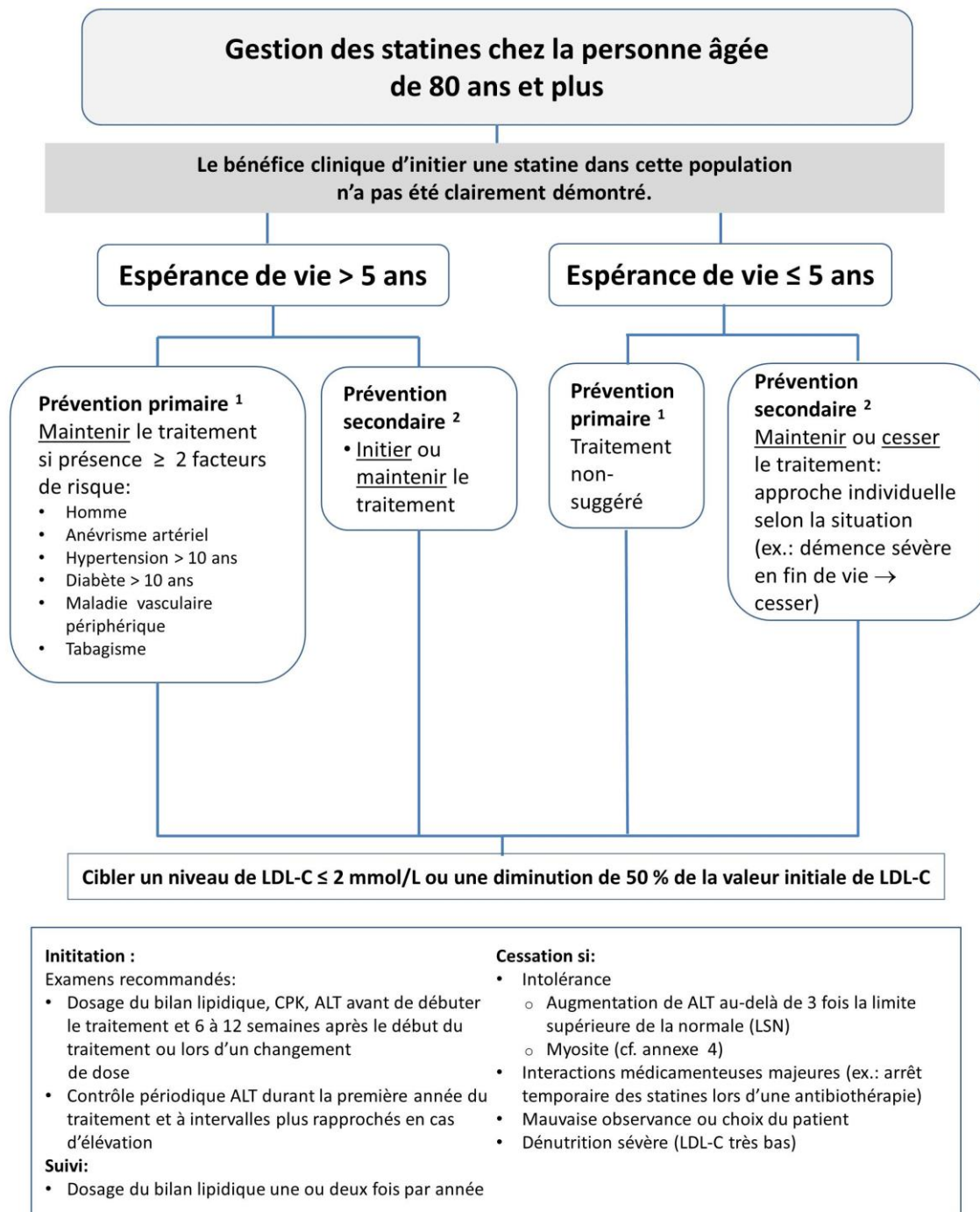
La patiente reste faible mais reprend des forces, mange peu, est à stimuler pour sortir du lit, tousse encore, surtout lors des repas et de la prise des comprimés. Alb 22, Pré alb 0,10, Clcr 31 ml/min. Dosage des CPK : normal (pas de valeurs antérieures), enzymes hépatiques : normales. Une convalescence est prévue mais une relocalisation n'est pas exclue.

Planification au congé / suivi

La question de la reprise du lovastatin est posée. Et y a-t-il lieu de demander un profil lipidique pour nous aider à la prise de décision? Quelle est l'espérance de vie de la patiente? Elle a relativement peu de comorbidités (HTA, IRC, MCAS possible) mais on retrouve plusieurs facteurs de fragilité (perte de poids, perte d'autonomie progressive depuis 6 mois, faible endurance et lenteur, âge avancé,...). L'espérance de vie est estimée à moins de 5 ans. S'agit-il d'une prévention primaire ou secondaire? Les antécédents de MCAS sont vagues mais l'ECG montre une HVG et un bloc de branche bifasciculaire. Elle a plusieurs facteurs de risque (HTA, tabagisme). On peut ici parler de prévention secondaire.

Qu'en est-il du choix du patient? Elle exprime clairement être tannée d'avaler des pilules et elle s'étouffe fréquemment avec les comprimés. Le calcul du FRS n'est pas effectué car il est peu fiable à cet âge (94 ans). La décision est prise de ne pas reprendre une statine et le profil lipidique ne changera rien à cette décision. La patiente a son congé dans un centre de réadaptation sans statine et sans suivi de son profil lipidique.

Figure 1. Arbre décisionnel pour la gestion des statines chez la personne âgée de 80 ans et plus [35]



CPK: créatine phosphokinases; ALT: alanine transaminase

¹ Prévention primaire: correction des facteurs de risque cardiovasculaire chez des personnes indemnes de pathologies (ce qui est rare chez la personne âgée)

² Prévention secondaire: correction des facteurs de risque cardiovasculaire chez des personnes ayant déjà présenté des complications de l'athérosclérose (MCAS, évènement coronarien, AVC non embolique) afin de prévenir une récurrence

CAS CLINIQUE II

Monsieur X a 84 ans et vit à domicile avec son épouse de 85 ans. Le couple reçoit les services du CLSC pour l'entretien du domicile et l'aide au bain. Monsieur X ne conduit plus son véhicule à cause d'un décollement de la rétine. Le patient est connu pour hypertension, diabète de type 2 depuis 10 ans, arthrose multi-étagée et troubles cognitifs sans démence. Monsieur a un certain degré de « fragilité », pour une taille de 5 pi 6 po, son poids est d'à peine 50 kg mais stable depuis quelques années. Sa médication comprend : péridopril 4 mg die, indapamide 2,5 mg die, gliclazide 80 mg die, sitagliptine mg 50 die, ASA 80 mg die et acétaminophène 650 mg QID PRN. Monsieur X est hospitalisé aux soins coronariens (SC) pour un premier infarctus non compliqué sans antécédent coronarien. Après 4 jours aux SC et 5 jours sur l'étagage, on demande un transfert à l'unité de gériatrie.

Approche initiale

On note à l'admission un déconditionnement modéré et une perte de poids de 1 kg suite au séjour au SC. La médication de base est la même qu'à domicile mais on note en plus l'ajout de métoprolol 25 mg BID et atorvastatine 80 mg die. On note que le patient ne prenait pas de statine avant et que son niveau de LDL-C fait immédiatement à l'admission aux SC était de 3 mmol/L.

Mi-séjour

La réadaptation se passe bien, le patient regagne sa mobilité initiale. On ne note pas de plainte au niveau musculaire de type douleur ou faiblesse qui ne récupère pas. Un mois après l'admission et avant le congé, l'externe demande un dosage de LDL-C qui revient à 0,6. Lors de la tournée, celui-ci vous demande que faire avec la statine sur la prescription de départ.

Planification au congé / suivi

Monsieur X a un pronostic de vie de quelques années devant lui et un statut fonctionnel acceptable. Ses facteurs de risque pour la maladie coronarienne sont l'HTA, le DM depuis 10 ans. Devant un infarctus non compliqué, on est en prévention secondaire et on peut envisager une intervention pour diminuer son niveau de LDL-C. Son niveau de base n'est pas très élevé et dans ce cas, il faudrait viser une diminution de 50 %, soit <1,5 mmol/L. Les conséquences de niveau de LDL-C très bas à long terme ne sont pas connues et il serait prudent de viser dans ce cas un niveau de LDL-C entre 1 et 1,5. L'atorvastatine a été diminuée à 20 mg par jour au congé. Il serait souhaitable de mesurer les LDL-C et les ALT dans 6 semaines. Si le niveau de LDL-C demeure <1, l'atorvastatine pourrait être diminuée à 10 mg/jour. Étant donné que le patient est diabétique, on fera un dosage périodique de l'HbA1c, auquel on ajoutera un bilan lipidique une à deux fois par année. Le patient n'a pas présenté d'atteinte musculaire, il n'est pas nécessaire de mesurer les CK, mais le médecin de famille qui fera le suivi pourra garder un œil sur cet aspect si des douleurs musculaires apparaissent.



ANNEXE 1 - RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gilbert S, Gravel J, Hill J, Hoang LUA, Latour J, Loontjens B, Morin M, Papillon-Ferland L, Paré C *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 2^{ème} édition**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2017.
2. Institut canadien d'information sur la santé: **Utilisation des médicaments chez les personnes âgées adhérant à un régime public d'assurance-médicaments au Canada, 2012**. Ottawa (Ontario, Canada): Institut canadien d'information sur la santé; 2014.
3. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest J, Jr., Grover S, Gupta M *et al*: **2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult**. *Can J Cardiol* 2016, **32**(11):1263-1282.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Smith SC, Jr., Blum C, Schwartz JS, Panel AACC: **Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline**. *Ann Intern Med* 2014, **160**(5):339-343.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P: **Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study**. *BMJ* 2007, **335**(7611):136.
6. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P: **Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2**. *BMJ* 2008, **336**(7659):1475-1482.
7. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR: **Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score**. *JAMA* 2007, **297**(6):611-619.
8. Desai DA, Zakaria S, Ouyang P: **Initiation of statin therapy: are there age limits?** *Current atherosclerosis reports* 2012, **14**(1):17-25.
9. Ziemann SJ, Ouyang P: **Statins for primary prevention in older adults: who is high risk, who is old, and what denotes primary prevention?** *Ann Intern Med* 2010, **152**(8):528-530, W183.
10. Alonzo CB: **Myths and facts concerning the use of statins in very old patients**. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2011, **11**(1):17-23.
11. Prospective Studies C, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R: **Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths**. *Lancet* 2007, **370**(9602):1829-1839.
12. Chokshi NP, Messerli FH, Sutin D, Supariwala AA, Shah NR: **Appropriateness of statins in patients aged >/=80 years and comparison to other age groups**. *Am J Cardiol* 2012, **110**(10):1477-1481.
13. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H, Pressel SL, Blaum CS, Group ACR: **Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial**. *JAMA Intern Med* 2017.
14. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW *et al*: **Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial**. *Lancet* 2002, **360**(9346):1623-1630.
15. Heart Protection Study Collaborative G: **MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial**. *Lancet* 2002, **360**(9326):7-22.
16. Ridker PM: **The JUPITER trial: results, controversies, and implications for prevention**. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2009, **2**(3):279-285.
17. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM: **Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial**. *Ann Intern Med* 2010, **152**(8):488-496, W174.
18. **Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention with**

- Pravastatin in Ischemic Disease) Study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris.** *The American journal of cardiology* 1995, **76**(7):474-479.
19. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J: **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**(12):4211-4218.
 20. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J *et al*: **Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial.** *Ann Intern Med* 1998, **129**(9):681-689.
 21. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P: **Statins for the prevention of dementia.** *Cochrane database of systematic reviews* 2009(2):CD003160.
 22. Schiattarella GG, Perrino C, Magliulo F, Ildardi F, Serino F, Trimarco V, Izzo R, Amato B, Terranova C, Cardin F *et al*: **Statins and the elderly: recent evidence and current indications.** *Aging Clin Exp Res* 2012, **24**(3 Suppl):47-55.
 23. **Prologiciel Rx Vigilance: Section sur les statines [consulté le 19 septembre 2014].**
 24. Murgoi P, Clément V, Arsenault P: **Les statines pour tous ?** *Le Médecin du Québec* 2010, **45**(10):79-82.
 25. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM *et al*: **2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** *Circulation* 2014, **129**(25 Suppl 2):S1-45.
 26. Shanmugasundaram M, Rough SJ, Alpert JS: **Dyslipidemia in the elderly: should it be treated?** *Clin Cardiol* 2010, **33**(1):4-9.
 27. Santé Canada: **L'étiquetage des statines indiquera le risque d'augmentation du taux de glycémie et de diabète.** 24 janvier 2013, <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/16949a-fra.php> [consulté le 27 juin 2017].
 28. Gauthier JM, Massicotte A: **Statins and their effect on cognition: Let's clear up the confusion.** *Can Pharm J (Ott)* 2015, **148**(3):150-155.
 29. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, Trikalinos TA: **Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *J Gen Intern Med* 2015, **30**(3):348-358.
 30. Brosteaux C, Ruiz J, Buclin T, Kuntzer T, Rodondi N: **[Statins and muscular side-effects].** *Revue médicale suisse* 2010, **6**(239):510, 512-514, 516-517.
 31. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé: **Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique - Recommandations.** Saint-Denis Cedex: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé; Mars 2005.
 32. Bertrand M, -J., Grégoire JC: **La dyslipidémie : Quels patients nécessitent un traitement pharmacologique ?** *Clinicien plus* 2013:39-42.
 33. Grenier M-E, Méthot J: **Mise à jour sur le traitement des dyslipidémies.** *Québec Pharmacie* 2014.
 34. Brett AS: **Lipid-Modifying Therapy: A New Paradigm.** *NEJM Journal Watch* 2013 2013, **November 12.**
 35. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D: **STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008, **46**(2):72-83.
 36. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK: **Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, **2**(6):1131-1139.

ANNEXE 2 – CONCLUSIONS DES PRINCIPALES ÉTUDES RANDOMISÉES

L'étude PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk, 2002) [36] a recruté 5804 sujets (rapport femme/homme 1,07), âge moyen de 75,3 ans, le niveau de LDL-C basal était de 3,8 mmol/L. Les patients ont été randomisés sous pravastatine 40 mg vs placebo durant une moyenne de 3,2 ans avec issue de type combiné au niveau cardiovasculaire (vasculopathie coronarienne (SCA, IDM, NSTEMI), cérébrale (AVC, ICT) et périphérique (MVAS)). Une diminution de 34 % a été observée dans le groupe pravastatine au niveau des LDL-C. En prévention primaire, seuls les hommes ont bénéficié du traitement. En prévention secondaire, l'étude était globalement positive sauf pour l'AVC.

L'étude HPS (Heart Protection Study, 2002) [15] a recruté 20 536 sujets en prévention secondaire ou à risque élevé de problèmes cardiovasculaires, avec LDL-C > 3,5 mmol/L, randomisés sous placebo vs simvastatine 40 mg die pendant 5 ans. Le groupe sous traitement actif a diminué son niveau de LDL-C de 1 mmol/L. Dans le groupe de ≥ 70 ans, 5806 sujets ont été recrutés et analysés *a posteriori*. Ce groupe a démontré une réponse significative au niveau cardiovasculaire incluant l'AVC. La réponse entre les patients de moins ou de plus de 70 ans était comparable.

L'étude JUPITER (Justification for Use of statins in Prevention : an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin, 2008) [16] visait des sujets de ≥ 50 ans (hommes) et ≥ 60 ans (femmes) en prévention primaire avec LDL-C < 3,4 mmol/L et protéine C réactive ultrasensible > 2 mg/l. Quelques 17 802 sujets ont été randomisés entre rosuvastatine 20 mg die vs placebo. L'issue primaire était de type événements cardiovasculaires. L'étude a recruté 5695 sujets ≥ 70 ans, analysés *a posteriori* [17]. Après un suivi de 1,9 an, le groupe sous rosuvastatine a montré une baisse moyenne de niveau de LDL-C de 1,4. L'étude a démontré des résultats significatifs dans le groupe ≥ 70 ans sur l'issue primaire incluant l'AVC. À noter que même en prévention primaire, 66 % des sujets étaient hypertendus et 40 % avaient les critères d'un syndrome métabolique.

Les études suivantes ont étudié spécifiquement leur population identifiée comme « plus âgée » mais qui a généralement entre 65 et 70 ans. L'étude LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, 1998) [18] a recruté 9014 sujets avec histoire d'événement coronarien, randomisés entre pravastatine 40 mg die vs placebo, avec suivi durant 6,1 ans. L'issue primaire était le décès de nature cardiaque. L'âge moyen des sujets était de 62 ans. L'étude a été globalement positive et ce, aussi dans la population de 65 ans et plus.

L'étude 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994) a recruté 4444 sujets en prévention secondaire, randomisés entre simvastatin vs placebo avec suivi durant 5,4 ans. Le groupe ≥ 65 ans (âge moyen, 67 ans) sous traitement a démontré un risque relatif de décès coronarien de 0,66 [IC 0,48-0,90] [19].

L'étude CARE (Cholesterol And Recurrent Event, 1996) a étudié 4159 sujets en prévention secondaire post événement coronarien randomisés entre pravastatin et placebo avec suivi durant 5 ans. Dans le groupe 65-70 ans, la réduction du taux de récurrence d'événement coronarien a été de 32 % ($p < 0.001$) [20].

Dans l'ensemble de ces études, il n'y a pas eu d'effet au niveau de la prévention de la démence [21, 22]. De plus, les auteurs d'une méta-analyse récente à partir de 25 études randomisées concluent que l'utilisation des statines n'est pas associée significativement à une atteinte cognitive [29].

ANNEXE 3 - ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES SYMPTÔMES MUSCULAIRES (DOULEUR OU FAIBLESSE)

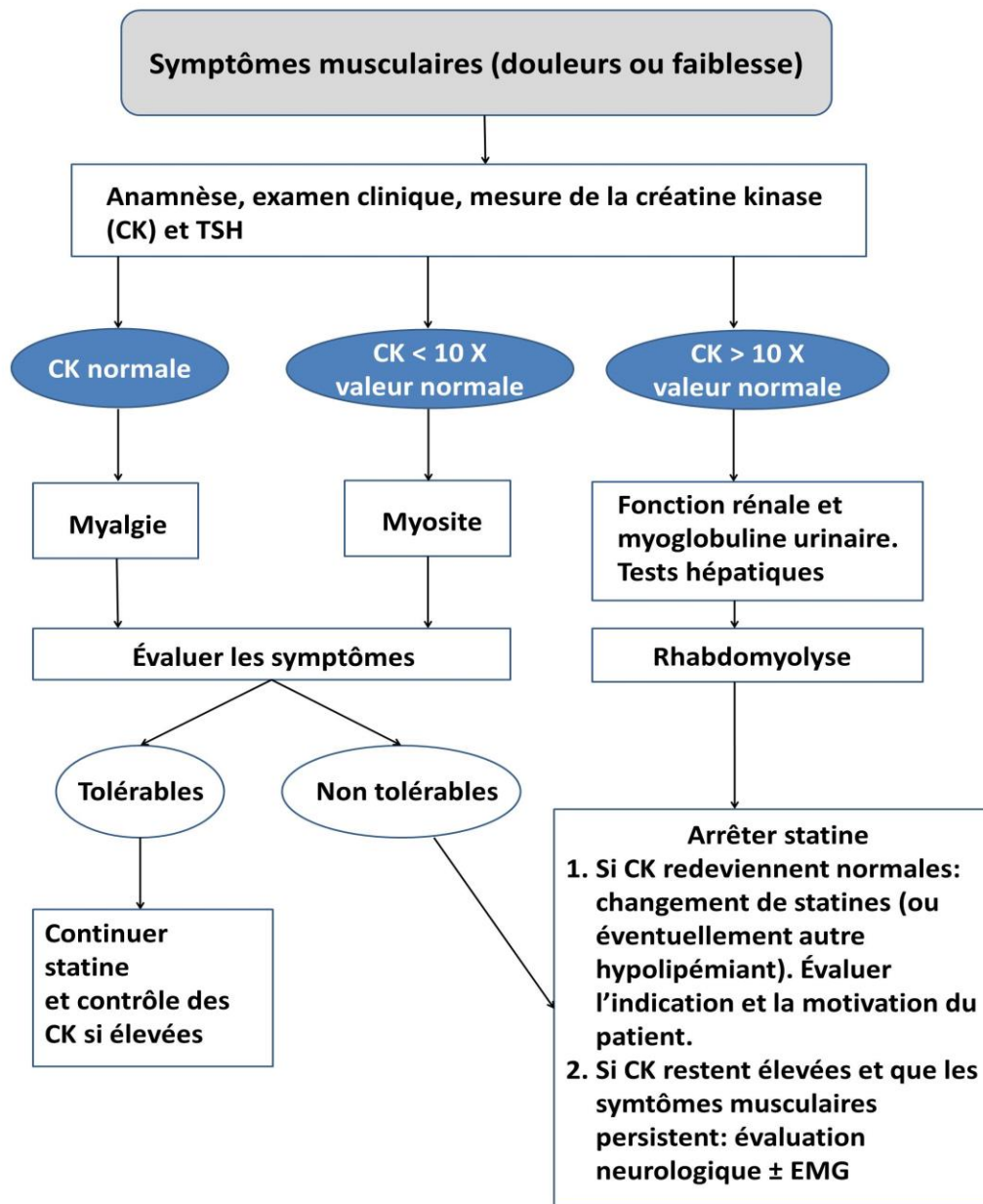


Schéma adapté de la référence [30]

Myalgie : Douleur musculaire sans élévation des créatinines kinases (CK)

Myosite : Symptômes musculaires avec faiblesse et élévation des CK (10 fois la valeur supérieure normale)