

Avis sur la recommandation relative au traitement du cholestérol chez les personnes âgées de plus de 75 ans dans la liste « Top 5 » en médecine interne générale ambulatoire de l'association de soutien « smarter medicine »

Pas d'abstention de traitement contre le cholestérol au-delà de 75 ans

Texte intégral

Dans la nouvelle liste des Top 5 en médecine ambulatoire de « smarter medicine », publiée au début de 2021, la Société suisse de médecine interne générale SSMIG¹ donne les recommandations suivantes sur le traitement du cholestérol : « Pas de dépistage ni de nouvelle prise en charge des dyslipidémies pour les personnes de plus de 75 ans en prévention primaire ». En effet, pour les personnes de plus de 75 ans sans antécédents cardiovasculaires, on ne sait pas si l'instauration d'un nouveau traitement de statines empêche les événements cardiovasculaires ou le décès. En conséquence, selon ces recommandations, on peut renoncer à mesurer le bilan lipidique dans ce groupe de patients. Cette recommandation se fonde sur la méta-analyse de la CTTC de 2019 sur l'efficacité et l'innocuité des traitements par statines.²

Le GSLA estime que cette recommandation est trop stricte, notamment à cause des limites de la méta-analyse de la CTTC. Dans l'état actuel des données, le GSLA ne partage pas la recommandation de cesser par principe les mesures du bilan lipidique et l'instauration de nouveaux traitements des dyslipidémies en prévention primaire au-delà de 75 ans.

Ses raisons sont de deux ordres :

D'une part, l'espérance de vie au-delà de 75 ans est importante et continue à augmenter. Selon les tables de mortalité de l'Union des assurances vie privées, les hommes âgés de 75 ans vivent en moyenne jusqu'à 87,5 ans et les femmes jusqu'à 90,1 ans. Les personnes âgées de 80 ans atteignent même, en moyenne, 89,9 ans et 91,4 ans, respectivement. En conséquence, les médecins doivent veiller à ce que ces personnes soient aussi peu limitées que possible par des problèmes de santé et jouissent ainsi d'une qualité de vie maximale. Les événements cardiovasculaires causés par l'athérosclérose étant particulièrement fréquents à partir de 75 ans, leur prévention se justifie dans cette classe d'âge. Le cholestérol LDL est un facteur particulièrement important puisqu'il est reconnu comme la cause la plus importante de l'athérosclérose.

D'autre part, la méta-analyse de la CTTC² sur laquelle s'appuie la recommandation de « smarter medicine » est limitée. En particulier, bien qu'elle conclue que l'intérêt de la réduction du cholestérol pour la prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les personnes âgées de plus de 75 ans n'est pas significatif (8 % par mmol/l de réduction du LDL-C ; intervalle de confiance (IC) de 0,73 à 1,16), elle n'apporte pas de preuves solides excluant complètement ce bénéfice.

En détails, les limites de la méta-analyse de la CTTC :

- **Groupe « plus de 75 ans sans antécédents cardiovasculaires » trop petit :**
seuls 6449 participants sur un total de 186 854 dans les 28 études incluses dans la méta-analyse étaient âgés de plus de 75 ans au moment de la randomisation. Dans ce sous-groupe, il y a eu 603 événements cardiovasculaires (295 dans le groupe statine, 308 dans le groupe témoin).
- **Conceptions hétérogènes des 28 études incluses dans la méta-analyse de la CTTC :**
les études incluses dans cette méta-analyse n'étudiaient pas explicitement l'efficacité du traitement par statine en prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Bien que quelques études, comme JUPITER ou HOPE3,³ se concentraient sur la prévention primaire dans plusieurs classes d'âge, d'autres étaient des études mixtes de prévention primaire/secondaire chez les personnes âgées, comme PROSPER⁴. En conséquence, les analyses de sous-groupes de ces études donnent des résultats discordants à propos de l'utilité de la prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Cette utilité est significative selon JUPITER et HOPE3, mais pas selon PROSPER. Vu l'hétérogénéité des études, la méta-analyse de la CTTC n'est presque pas exploitable pour autre chose que pour formuler des hypothèses, qui permettront de planifier des études ciblant l'efficacité du traitement par statine chez les personnes âgées.
- **Les résultats des études spécifiques ne sont pas les mêmes :**
EWTOPIA⁵ est une première étude consacrée spécifiquement à l'utilité d'un traitement hypolipémiant en prévention primaire chez les patients âgés de plus de 75 ans. Bien que cette étude, incluant 3796 Japonais.e.s, ait utilisé de l'ézétimibe, ses résultats sont dignes d'intérêt : le traitement par ézétimibe a réduit d'un tiers le taux d'événements cardiovasculaires – le critère d'évaluation principal – pendant le suivi qui a duré en moyenne quatre ans (risque relatif [HR] 0,66 ; IC à 95 % de 0,50 à 0,86 ; P = 0,002).

Par ailleurs, l'étude STAREE, qui devrait être publiée en 2024, est une autre étude clinique randomisée étudiant l'efficacité de l'atorvastatine en prévention primaire chez les personnes âgées. D'autres études similaires sont en cours (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123).⁶

Compte tenu de ces limites de la méta-analyse de la CTTC et du peu de données probantes apportées par des études consacrées spécifiquement à la prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 75 ans, il faut aussi tenir compte des résultats d'études observationnelles non randomisées pour savoir quelle peut être l'utilité de la prévention primaire des dyslipidémies au-delà de 75 ans. Deux constatations sont importantes à cet égard :

- Certaines anciennes études n'ont pas montré de lien évident entre l'hypercholestérolémie totale et le risque d'infarctus et d'autres pathologies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose chez les personnes âgées.⁷⁻¹³ Cependant, d'autres, dont une étude prospective de cohorte menée au Danemark,¹⁴ rapportent un fait nouveau et important : après ajustement par d'autres facteurs, le risque cardiovasculaire relatif associé au cholestérol LDL a augmenté de la même façon dans toutes les classes d'âge dès 50 ans, y compris entre 80 et 100 ans. À cause de l'augmentation du risque avec l'âge, le risque absolu associé au cholestérol LDL est maximal chez les personnes les plus âgées.

- Les études de registres concernant l'efficacité des statines chez les personnes âgées fournissent également des observations importantes. La plus grande d'entre elles, menée aux Etats-Unis parmi des anciens combattants sans ASCVD connus et âgés en moyenne de 81 ans, a montré des chiffres significativement plus bas après 6,8 ans de suivi, aussi bien pour la mortalité globale (HR 0,75, IC à 95 % de 0,74 à 0,76) que pour la mortalité de cause cardiovasculaire (HR 0,80, IC à 95 % de 0,78 à 0,81) et pour la somme de tous les événements cardiovasculaires (HR : 0,92, IC à 95 % de 0,91 à 0,94).¹⁵
Une étude de registres espagnole¹⁶ portant sur 46 864 personnes et un suivi de 5,6 ans a également montré un taux plus faible d'événements cardiovasculaires, au moins parmi les patients diabétiques âgés de 75 à 84 ans.

Dans l'état actuel des données, le GSLA est contre la recommandation formulée par l'initiative « smarter medicine » d'arrêter toute mesure du cholestérol et mise en place de traitements par statines au-delà de 75 ans.

Au lieu de cela, le GSLA continue à suivre les lignes directrices 2019 de la Société européenne de cardiologie (ESC), qui attribuent aux données actuelles un niveau de preuve B et formulent une recommandation de classe IIb selon laquelle l'instauration d'un traitement par statine en prévention primaire peut être envisagée pour les personnes de plus de 75 ans lorsque celles-ci présentent au moins un risque élevé.

Les recommandations des sociétés américaines de cardiologie sur la prévention primaire des maladies cardiovasculaires (« 2019 AHA/ACC Guideline on the Primary Prevention on Cardiovascular Disease »)¹⁷ et sur la gestion des dyslipidémies (« 2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol »)¹⁸ précisent, elles aussi, que dans le groupe des plus de 75 ans, le dépistage des dyslipidémies et la mise en place d'un traitement hypolipémiant doivent être décidés conjointement par le patient et le médecin (classe de recommandation IIb, niveau de preuve B-R ; R = basé sur des études randomisés). En outre, l'étude contrôlée randomisée EWTOPIA⁵ suggère qu'il est utile de réduire la lipémie avec de l'ézétimibe en prévention primaire dans cette tranche d'âge.

Le GSLA juge donc utile de contrôler le bilan lipidique même après l'âge de 75 ans, afin de conseiller les patients de façon adéquate en vue de prévenir les risques cardiovasculaires et les autres maladies associées aux dyslipidémies (par ex., avec l'hypertriglycéridémie : stéatose hépatique, pancréatite).

D'autres facteurs doivent être pris en compte dans ce conseil individuel lors de la réalisation d'un bilan lipidique :

- désirs, projets ou préférences du patient
- comorbidités (importance relative de la prévention cardiovasculaire en cas de maladie grave limitant l'espérance de vie et la qualité de vie), diagnostic de maladies dans lesquelles l'instauration d'un traitement par statine est conseillée (par ex. diabète) ou déconseillée (par ex. insuffisance cardiaque)
- traitements en cours (effets secondaires, observance, ordre de priorité en cas de polymédication)
- autres risques et indices subcliniques de maladies vasculaires (par ex. mise en évidence de plaques d'athérome ou de biomarqueurs cardiovasculaires¹⁹).

De plus, la recommandation « pas de dépistage ni de nouvelle prise en charge des dyslipidémies pour les personnes de plus de 75 ans en prévention primaire » faite dans la « liste des Top 5 » de « smarter medicine » crée un risque de dommages collatéraux inopinés :

- L'intérêt de la prévention secondaire avec des statines est démontré même chez les personnes âgées. Bien que la SSMIG ne le nie pas, il existe un risque que ce traitement soit de plus en plus souvent refusé à des patients dont l'indication est incontestable.
- Les recommandations de la SSMIG sur la prévention primaire peuvent être interprétées différemment par les médecins et leurs patients, au point de conduire à des arrêts de traitement.

En outre, le GSLSA ne trouve pas judicieux de publier des recommandations sans avoir d'abord demandé l'avis des sociétés scientifiques ou des groupes de travail spécialisés sur la question, dont les expert.e.s travaillent de façon intensive, approfondie et complète sur le sujet, souvent depuis des dizaines d'années. Les recommandations discutables, causes de controverse, ne rendent pas plus service aux médecins en milieu hospitalier ou en cabinet qu'aux patientes et patients concernés.

1. Association de soutien «smarter medicine – Choosing Wisely Switzerland». «smarter medicine» : nouvelle Liste Top 5 en médecine interne générale ambulatoire. Bulletin des médecins suisses 2021;102(17):572–3.
2. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet 2019;393(10170):407–15.
3. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary Prevention With Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses From the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. Circulation 2017;135(20):1979–81.
4. 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(9346):1623–30.
5. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. Circulation 2019;140(12):992–1003.
6. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE)
7. Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. Ann Epidemiol 2004;14(9):705–21.
8. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. 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):1829–39.
9. Iversen A, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. Eur J Intern Med 2009;20(2):139–44.
10. Gränsbo K, Almgren P, Nilsson PM, Hedblad B, Engström G, Melander O. Risk factor exposure in individuals free from cardiovascular disease differs according to age at first myocardial infarction. Eur Heart J 2016;37(25):1977–81.
11. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Lancet 2019;394(10215):2173–83.
12. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. JAMA 1994;272(17):1335–40.
13. Sniderman AD, Islam S, McQueen M, et al. Age and Cardiovascular Risk Attributable to Apolipoprotein B, Low-Density Lipoprotein Cholesterol or Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. J Am Heart Assoc 2016;5(10).
14. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. Lancet 2020;396(10263):1644–52.
15. Orkaby AR, Driver JA, Ho Y-L, et al. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. JAMA 2020;324(1):68–78.
16. Ramos R, Comas-Cufi M, Martí-Lluch R, 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:k3359.
17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140(11).

Président:	Groupe de travail Lipides et Athérosclérose Prof. Dr méd. Augusto Gallino Cardiovascular Research Unit Ospedale San Giovanni 6500 Bellinzona E-Mail: agallino@bluewin.ch	Secrétariat:	GSLSA c/o Medworld AG Sennweidstrasse 46 6312 Steinhausen Tel.: 041 748 23 00 / Fax: 041 748 23 11 E-Mail: heidi.fuchs@medworld.ch
-------------------	--	---------------------	--

18. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APha/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25).
19. Saeed A, Nambi V, Sun W, et al. Short-Term Global Cardiovascular Disease Risk Prediction in Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(22):2527–36.