

## FAUT-IL RECOMMANDER LA PRISE DE STATINE A UNE PERSONNE DE PLUS DE 70 ANS ?



### INTRODUCTION

Depuis juin 2022, en même temps que la limitation de consommation de 2.9 mg de monacoline par jour, de nouvelles restrictions sont imposées aux compléments alimentaires qui contiennent de la levure de riz rouge.

Ils sont tenus, entre autres, d'indiquer la restriction d'utilisation suivante : « *Déconseillé aux personnes âgées de plus de 70 ans* ».

Cette limite d'âge de 70 ans, inquiète beaucoup la population âgée et embarrasse le praticien qui doit prendre en charge le risque cardiovasculaire.

Ce dossier fait la synthèse des données actuelles pour vous aider à y voir plus clair.

## POURQUOI CETTE LIMITE DE 70 ANS ?

Le manque de données sur le bénéfice et la sécurité d'emploi des statines chez le sujet âgé, ainsi que le fait que le bénéfice réel de faire baisser le taux de cholestérol après un certain âge soit sujet à débat, entraînent l'application du principe de précaution pour les consommations de statine sans contrôle médical.

Les recommandations officielles donnent peu d'indications précises au corps médical sur la prise en charge du sujet âgé. La décision thérapeutique doit tenir compte de l'**âge**, des **pathologies non cardiovasculaires associées**, du contexte de **prévention primaire ou secondaire** et de la **motivation du sujet**. C'est donc complexe.

## STATINES APRES 70 ANS : A QUI ?

Le bénéfice des statines est démontré jusqu'à 80 ans, **sans effet indésirable spécifique** pour les sujets **sans pathologie non cardiovasculaire associée**. Rassurez-vous patients : il n'y a pas plus de risque à prendre de la levure de riz rouge à 75 ans qu'à 50 ans.

Il y a consensus, pour recommander **d'instaurer ou de poursuivre** l'usage de statines **jusqu'à 80 ans** pour les **risques avérés et les antécédents personnels de maladie cardiovasculaires**.

Les recommandations françaises (AFFSAPS 2005), indiquent **le bénéfice de la prévention cardiovasculaire entre 70 et 80 ans et incitent à appliquer les mêmes règles que chez les patients plus jeunes**. Sans préciser, toutefois, lesquelles.

Il est recommandé **de ne pas entamer une prise en charge thérapeutique par des statines chez une personne âgée de plus de 70 ans indemne d'antécédent cardiovasculaire (prévention primaire)**. Le bénéfice de lutter contre l'hyperlipidémie sur l'augmentation de l'espérance de vie et/ou la diminution du risque d'accident cardiovasculaire n'étant pas clairement établi pour cette population.

En revanche, on peut considérer que **la reconduite (poursuite) d'un traitement à base de statine chez un patient hypercholestérolémique en prévention primaire est souhaitable** et peut être poursuivi jusqu'à 80 ans. Un élément en faveur de la poursuite du traitement pourrait être **l'augmentation du risque d'événements coronariens mise en évidence dans l'étude PRISM chez les patients ayant arrêté leur traitement de statines**. Celle-ci suggère un possible effet rebond à l'arrêt du traitement, probablement en lien avec les effets pléiotropiques des statines : amélioration de la fonction endothéliale, augmentation de la production locale d'oxyde nitrique, effet antioxydant et anti-inflammatoire (effets indépendants de la baisse du taux du LDL-C).

**Après 80 ans, il est inutile d'entamer** un traitement à base de statine :

- Il n'existe **pas de donnée spécifique sur la sécurité d'emploi** chez le sujet très âgé ou avec comorbidités importantes.
- **Il n'existe pas de donnée objective sur l'efficacité du traitement après 80 ans**. La raison en est simple : l'âge devient le facteur de risque majeur et prépondérant.

Il n'existe pas non plus **d'élément objectif en faveur – ou en défaveur – de la poursuite du traitement** après 80 ans. La décision thérapeutique prendra en compte la présence de pathologies non cardiovasculaires limitant l'espérance de vie et la tolérance au traitement.

#### **PATHOLOGIES ASSOCIEES ET EFFETS SECONDAIRES DES STATINES : CONDUITE A TENIR**

Le sujet âgé présente souvent des pathologies associées. Cela pose la question de l'effet conjugué des statines et de certaines pathologies et des interactions médicamenteuses possibles avec les traitements médicamenteux d'autres maladies.

En effet, certaines maladies, antécédents et terrain personnels, style de vie... augmentent le risque d'effets indésirables graves des statines. Ainsi, l'hypothyroïdie, dont le tableau clinique comprend des myopathies, favorise incontestablement l'élévation des CPK chez les patients traités par statines. Il en est de même pour l'insuffisance rénale, l'alcoolisme, les infections virales, des déficits enzymatiques congénitaux affectant le muscle, et de l'association de statine et de fibrate.

## Effets musculaires des statines

Les symptômes musculaires sont relativement fréquents (5 à 10% des patients), mais rarement sévères (myosites, rhabdomyolyses). En cas de myopathie, la gravité des manifestations et le dosage des CK (créatine kinase) déterminent l'arrêt ou non de la statine. Les facteurs de risque de myopathie secondaire aux statines sont présentés ici :

### Liées au patient

- Facteurs démographiques
  - Age avancé (surtout si > 80 ans)
  - Sexe féminin
  - IMC bas
- Maladies
  - Maladie multisystémique, atteignant surtout le foie ou le rein
  - Hypothyroïdie
  - Antécédents de myopathie sous hypolipémiant
  - Antécédents d'augmentation des CK
  - Antécédents familiaux de myopathie
  - Crampes inexplicables
- Habitudes de vie
  - Consommation excessive d'alcool
  - Consommation de jus de pamplemousse (> 250 ml/jour) ou de canneberge
  - Chirurgie importante ou traumatisme
  - Activité physique intense

### Liées au traitement

- Dose élevée de statines
- Interactions avec d'autres médicaments, surtout les inhibiteurs ou les substrats du CYP3A4/5 :
  - Autres hypolipémiants: fibrates, acide nicotinique
  - Médicaments cardiaques :
    - Amiodarone
    - Vérapamil, diltiazem
  - Anti-infectieux :
    - Antifongiques
    - Macrolides
    - Inhibiteurs de la protéase
  - Néfazodone
  - Ciclosporine
  - Warfarine

*Statines effets indésirables musculaires*

Les atteintes musculaires provoquées par les statines sont **dose-dépendantes** et plus fréquentes en cas d'**interaction médicamenteuse** augmentant leur concentration (inhibiteurs du CYP3A4). La physiopathologie est mal connue mais pourrait impliquer une toxicité mitochondriale due à la déplétion en mévalonate, précurseur du co-enzyme Q10, cofacteur de la chaîne respiratoire, une altération de la fluidité membranaire liée à la déplétion en cholestérol ou une apoptose des cellules musculaires. Des anomalies génétiques du métabolisme musculaire pourraient être un facteur favorisant.

L'étude clinique EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin), où les patients ont fait l'objet d'une surveillance attentive et où certains médicaments pouvant causer une interaction ont été exclus, a observé 1 cas de myopathie chez 4 933 patients (0.02%) choisis au hasard pour recevoir la lovastatine à raison de 20-40 mg par jour pendant 48 semaines et 4 cas chez 1 649 patients (0.25%) choisis au hasard pour recevoir la dose de 80 mg par jour. Ce qui témoigne de la dose dépendance de la toxicité musculaire de cette statine. Or, la lovastatine est l'équivalent médicamenteux de la monacoline. **La dose de 2.9 mg par jour des compléments alimentaires, inférieure à au moins 7 fois la dose médicamenteuse, diminue très fortement la probabilité d'apparition de myopathie.**

*Il est recommandé de demander aux patients de signaler toute douleur musculaire inexplicée, crampe ou faiblesse musculaire.*

*Face à des douleurs musculaires du sujet âgé, pratiquer un dosage des CPK dont le taux doit rester < 5 fois la normale pour envisager la reprise du traitement.*

### Statines et Toxicité Hépatique

Métabolisées au niveau hépatique, les statines sont en majorité bien tolérées. Cependant une perturbation **asymptomatique** des transaminases peut survenir dans les situations à risque. L'emploi des statines dans les hépatopathies chroniques, dont la NASH (hépatite stéatosique non alcoolique) ou l'hépatite C, peut se faire avec prudence. En revanche, les

**statines restent contre-indiquées dans les atteintes aiguës ou graves (cirrhose décompensée ou insuffisance hépatique aiguë).** Le suivi des transaminases reste controversé : un dosage dans les situations à risque (hépatopathies chroniques, alcool, **interactions médicamenteuses**) semble un bon compromis. **Une augmentation de plus de trois fois la norme du taux d'ALAT (alanine aminotransférase) doit faire rechercher une autre étiologie et faire reconsidérer le traitement.**

### Statines et diabète

Une nouvelle étude américaine confirme que les statines sont liées à une augmentation du risque de progression du diabète<sup>1</sup>. Les statines sont associées à une augmentation de la résistance à l'insuline, c'est pourquoi la prise de statines est associée à une progression du diabète chez le patient diabétique ou prédiabétique.

Cependant le diabète constitue lui-même un risque cardiovasculaire majeur. Un patient à qui l'on ne donnerait pas de statine par crainte d'aggraver son diabète a davantage de risques de subir un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde.

La problématique ne se résume pas à choisir entre la peste et le choléra. Car, si les statines augmentent légèrement le taux de glucose sanguin et favorisent l'insulino-résistance, chez le sujet prédiabétique, les facteurs les plus importants liés à l'apparition d'un diabète de type 2 sont bien la sédentarité et la prise de poids !

Il faut insister auprès des patients à risque traités par une statine pour qu'ils adoptent des habitudes de vie saines. Non seulement, en ce qui concerne l'exercice physique et une alimentation adaptée, mais aussi en ce qui concerne le stress et le rythme du sommeil.

Ensuite, penser à faire un **dépistage annuel du diabète** (hémoglobine glyquée) chez les gens **à partir de la cinquantaine**, en **surpoids** (embonpoint ou obésité) et qui prennent des statines.

---

<sup>1</sup> Mansi I, Chansard M, Lingvay I et coll. Association of statin therapy initiation with diabetes progression: A retrospective matched-cohort study. JAMA Intern Med 2021. Publié initialement en ligne le 4 octobre 2021. DOI : 10.1001/jamainternmed.2021.5714

## Statines et interactions médicamenteuses

La monacoline, tout comme la simvastatine et l'atorvastatine, est métabolisées par le CYP3A4. Il y a risque d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 qui augmentent la toxicité des statines (musculaire et hépatique). Ceci n'est vrai pour que pour les inhibiteurs très puissants du CYP3A4.

- Antifongiques azolés: Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole, Voriconazole ;
- Antibiotiques macrolides : Erythromycine, Clarithromycine, Télithromycine, Josamycine ;
- Antiviraux : antiprotéases du VIH (Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Indinavir) et du VHC (hépatite C) : Bocéprévir, Télaprévir.
- Ciclosporine (immunosuppresseur)
- Gemfibrozil (hypolipémiant)

En revanche, il n'y a aucun risque à associer la monacoline des compléments alimentaires avec d'autres inhibiteurs de CYP3A4 : le jus de pamplemousse (si < 250 ml/j), le Diltiazem, l'Amiodarone, le Vérapamil, la Fluoxétine ou la Fluvoxamine.

On n'associera pas non plus une statine avec d'autres hypolipémiants : autre statine, un fibrate, le gemfibrozil, ou l'ac. nicotinique (à une dose > 1g par jour).

## CONCLUSION

Il n'existe pas de risque particulier à utiliser **QuantaHDL** après 70 ans. Et ce d'autant que la dose quotidienne de monacoline est faible et que les effets secondaires sont le plus souvent dose-dépendants. Néanmoins, en raison des pathologies et des traitements associés, très fréquents à cet âge, on veillera à surveiller la toxicité musculaire et l'hépatotoxicité pendant les 3 premiers mois.

Frédéric Khodja

Pharmacien

Octobre 2023

<b>DU BON USAGE DES STATINES APRES 70 ANS</b>		
	<b>de 70 à 80 ans</b>	<b>&gt; 80 ans</b>
<b>SECURITE D'EMPLOI</b>	<b>Pas de risque spécifique vs population plus jeune</b>	Pas de données
<b>EN PREVENTION SECONDAIRE</b> <i>Antécédents cardio-vasculaires et/ou risques avérés</i>	<b>Instaurer et/ou poursuivre Traitement jusqu'à 80 ans</b>	Pas de données Décision fonction des pathologies associées et du confort de vie
<b>EN PREVENTION PRIMAIRE</b>	<b>Instaurer traitement est inutile</b> <b>Poursuite =&gt; 80 ans si déjà instauré</b> (risque rebond arrêt statines)	Pas de données en faveur ou en défaveur
<b>PATHOLOGIES CONTRE-INDIQUANTES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyroïdie, Insuffisance rénale (aug. risque myopathie) • Insuffisance hépatique, cirrhose • Diabète accompagné de stéatose hépatique • Antécédents de myopathie familiaux ou sous hypolipémiant • Diabète accompagné de stéatose hépatique • Antécédents d'augmentation des Créatine Kinases (CK ou CPK)</li> <li>• Antécédents d'allergie aux statines</li> </ul>	
<b>FACTEURS PERSONNELS D'AUG. DE RISQUE EFFETS SECONDAIRES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC bas • Alcoolisme • Activité physique importante • Antécédents de myopathie familiaux ou sous hypolipémiant</li> </ul>	
<b>SURVEILLANCE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatotoxicité rare : Suivi des transaminases dans situations à risque (hépatopathies chroniques, alcool, interactions médicamenteuses). Si aug. de plus de 3x la norme du taux d'ALAT =&gt; suspendre traitement et chercher étiologie.</li> <li>• Myopathies rares et dose-dépendantes (risque infime avec compléments alimentaires dosés à 2,9 mg par jour). Face à des douleurs musculaires du sujet âgé, pratiquer un dosage des CPK dont le taux doit rester &lt; 5 fois la normale pour envisager la reprise du traitement.</li> </ul>	
<b>CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres Hypolipémiants (statine ou fibrate, ac. nicotinique &gt; 1g par jour)</li> <li>• Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : Antifongiques (Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole, Voriconazole); Antibiotiques (Erythromycine, Clarithromycine, Télithromycine), Antiviraux (Inhibiteurs de protéases du VIH (tels que nelfinavir), Bocéprévir, Télaprévir; Ciclosporine; Danazol; Gemfibrozil; Jus de pamplemousse (&gt; 250 ml/j).</li> <li>• Aux doses des compléments alimentaires : pas d'interaction avec le Diltiazem ou l'Amiodarone</li> </ul>	
<b>Quanta HDL Fort</b>	Les risques d'emploi des statines sont fortement dose-dépendant. Et ils ne sont plus importants après 70 ans. La faible quantité de monacoline de QuantaHDL est sécuritaire tant au niveau des effets secondaires que des contre-indications. De plus, les avantages de la formule ne résident pas dans la seule monacoline mais dans l'association de plusieurs principes actifs synergiques et/ou complémentaires	

## Références

*Faut-il prescrire une statine chez une personne âgée de plus de 75 ans indemne d'antécédent cardiovasculaire (prévention primaire) ? Auteurs : Han BH, Sutin D, Williamson JD et al. Revue : JAMA Intern Med. 2017;177(7):955-965*

[Quels bénéfices et quels risques pour les statines chez les sujets âgés? M. COURNOT Service de Cardiologie, Centre Hospitalier du Val d'Ariège, FOIX. Réalités cardiologiques.com](#)

[Statines et personnes âgées: limites à la prescription? Wanda Bosshard Taroni, Christophe Büla, Roger Darioli -Revue Médicale Suisse](#)

[Mon patient est trop âgé pour une statine : mythes et réalités. Auteurs : Veronika Steenpass, Aurélie Tahar Chaouche, Georg Ehret, François Mach, Jean-Luc Reny -Revue Médicale Suisse](#)

[Les statines restent très utiles au-delà de 70 ans. Article de Damien Coulomb pub. 17/11/2020 Quotidien du Médecin](#)

[Pharmacomédicale.org : les statines](#)

[Les sources de la variabilité de la réponse au médicament / Inhibitions enzymatiques - pharmacomédicale.org](#)

[Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques. Rapport Académie Nationale de Médecine du 18 22 mai 2018.](#)

[Anne Tournadre, Statines, myalgies et rhabdomyolyse, Revue du Rhumatisme, Volume 86, Issue 4, 2019, Pages 344-349, ISSN 1169-8330](#)

[Intolérance aux statines et dysfonctionnements musculaires associés, Antoine Boulanger-Piette, Jean Bergeron, Joël Desgreniers, Michèle Côté-Levesque, Dominic Brassard, Denis R. Joannis et Jérôme Frenette. Med Sci \(Paris\) 2015 ; 31 : 1109-1114.](#)

[Statines et effets indésirables musculaires -Revue Médicale Suisse](#)

[Traitement des dyslipidémies et atteinte hépatique. Auteurs : Baris Gencer, Darius Moradpour, Nicolas Rodondi – Revue Médicale Suisse.](#)

*Prescription des statines en cas d'insuffisance rénale - 01/03/08 - Doi : PM-02-2006-35-2-C1-0755-4982-101019-200601343. Auteurs : Svetlana Karie, Vincent Launay-Vacher, Gilbert Deray, Corinne Isnard-Bagnis,*

*Estelle Lantoine Briquanne. Les statines: effets indésirables et interactions médicamenteuses. Sciences pharmaceutiques. 2003. { hal-01732028}*

[Les statines accélèrent-elles la progression du diabète - univadis.fr](#)

[Effet diabétogène des statines :balance bénéfices-risques – Revue Médicale Suisse](#)

[Dossier spécial: Traitement hypolipémiant lors des syndromes coronariens aigus : quand, comment et pourquoi ? -cardio-online.fr](#)

[Statines et effets pléiotropes: oui ou non? B. VERGES Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU, DIJON.](#)

[Efficacité dans les SCA : place des effets pléiotropes ? Dr Matthieu Besutti Hôpital Jean-Minjoz, CHU, Besançon – cardio-online.fr](#)

*Astrid Marais. Rôle du pharmacien d'officine dans la prescription des statines chez la personne âgée de plus de 75 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. ( dumas-04150974)*

*Règlement de la commission modifiant l'annexe III du règlement (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les monacolines de la levure de riz rouge.*