

Traitements à visée cardiovasculaire: jusqu'où aller chez le sujet âgé ?

Loin (mais pas trop loin)

Patrick Assayag

**Faculté de Médecine Paris-Sud
Hôpitaux Paris Sud-Bicêtre, APHP**

**DIU Maladies Cardiovasculaires du Sujet Agé
Traité de Maladies Cardiovasculaires du Sujet Agé**

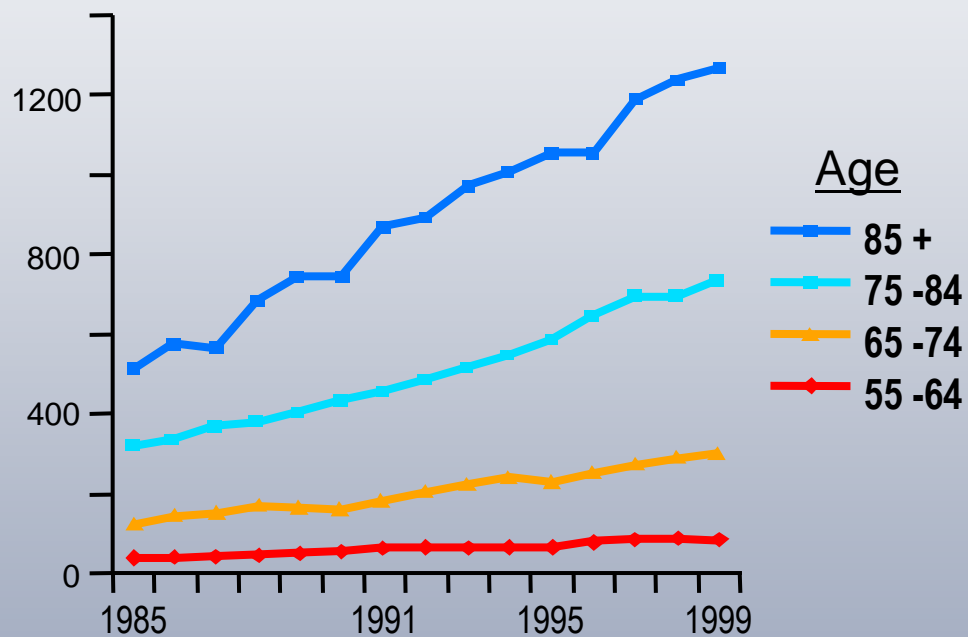
Les affections CV sont beaucoup plus fréquentes et plus graves chez le sujet âgé / très âgé

- Les traitements CV sont-ils efficaces pour en réduire la morbi-mortalité ?
- Les résultats des études et recommandations habituelles restent-ils valables, ou à modifier?

- 75 % des sujets >75 ans ont une affection CV (HTA au 1^{er} rang, cardiopathie ischémique, AVC, insuffisance cardiaque, FA)
- La majorité des affections CV survient chez les sujets âgés; or les traitements sont étudiés chez des sujets souvent plus jeunes
- Mortalité des affections CV chez le sujet >75ans : x 2 à 6
⇒ Potentiel de réduction de morbimortalité très élevé !
- Ordonnance moyenne des sujets >75 ans: 7 lignes
 - Médicaments CV 1^{ere} cause de iatrogénie
 - Antithrombotiques (AVK, antiagrégants) ↑ , hémorragies ↑ !

La FA: une maladie du sujet âgé !

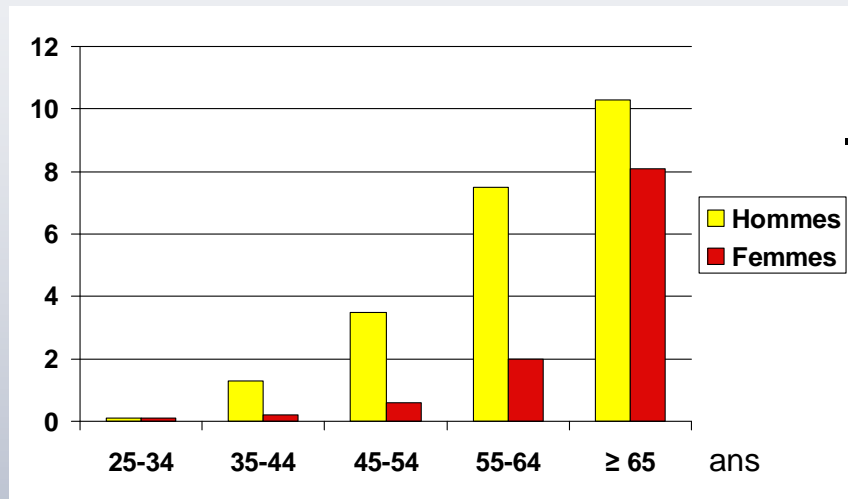
Hospitalisations en FA



Wattigney WA. *Circulation* 2003

Les fibrillations atriales vont tripler entre 2000 et 2040

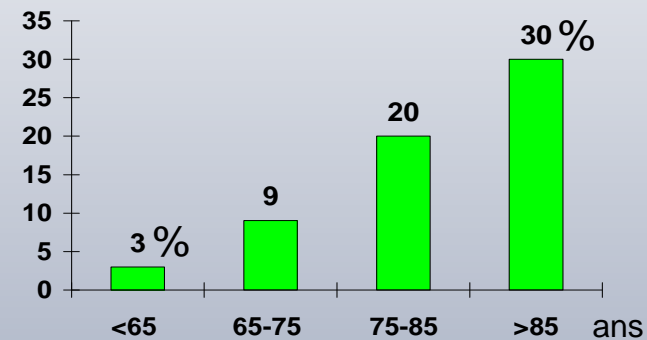
Les infarctus sont bcp plus fréquents chez le sujets âgés



AGE

Et ils sont plus bcp plus graves !

Mortalité 3 à 6 fois + grande

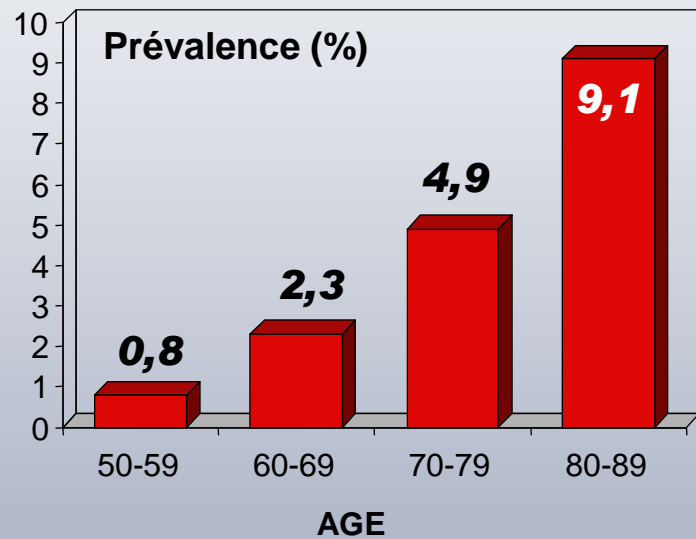


AGE

GUSTO-1, Circulation 1996

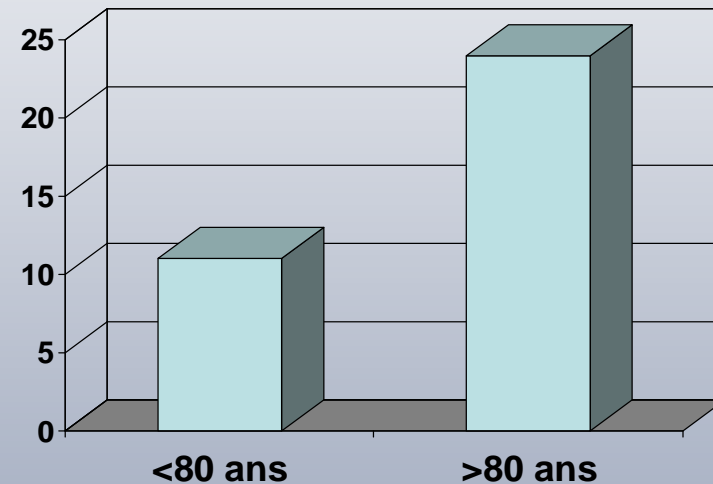
50-70% des sujets > 80 ans sont hypertendus

L'insuffisance cardiaque est bcp plus fréquente chez le sujet âgé, et plus grave



Etude Framingham

Mortalité de l'insuffisance cardiaque:
X2 après 80 ans



EuroHeart survey. Komajda M et al. Eur Heart J 2007

Les hospitalisations de sujets de + 85 ans ont été multipliées par 4 en 20 ans

Infarctus: entre 1987 et 2006, la plus grande réduction de mortalité est c/o le sujet âgé

•Olmsted County: 2816 IDM

- De 23% à 13%: -10% en valeur absolue (sujet <75a: de 6 à 4%)
- Etudes de revascularisation par angioplastie: +
- Mais la mortalité reste 3 fois plus élevée que chez le sujet <75ans

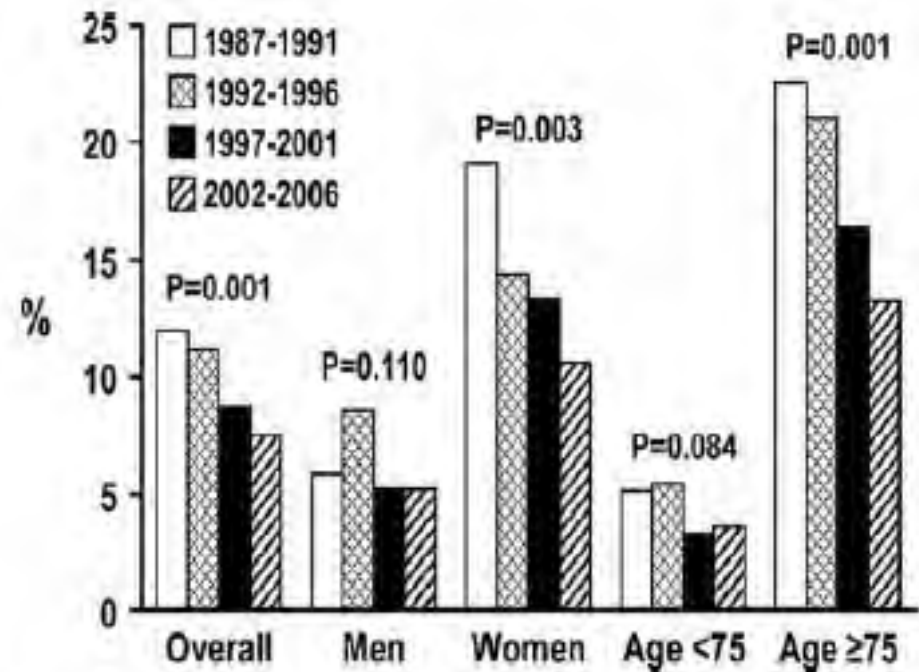
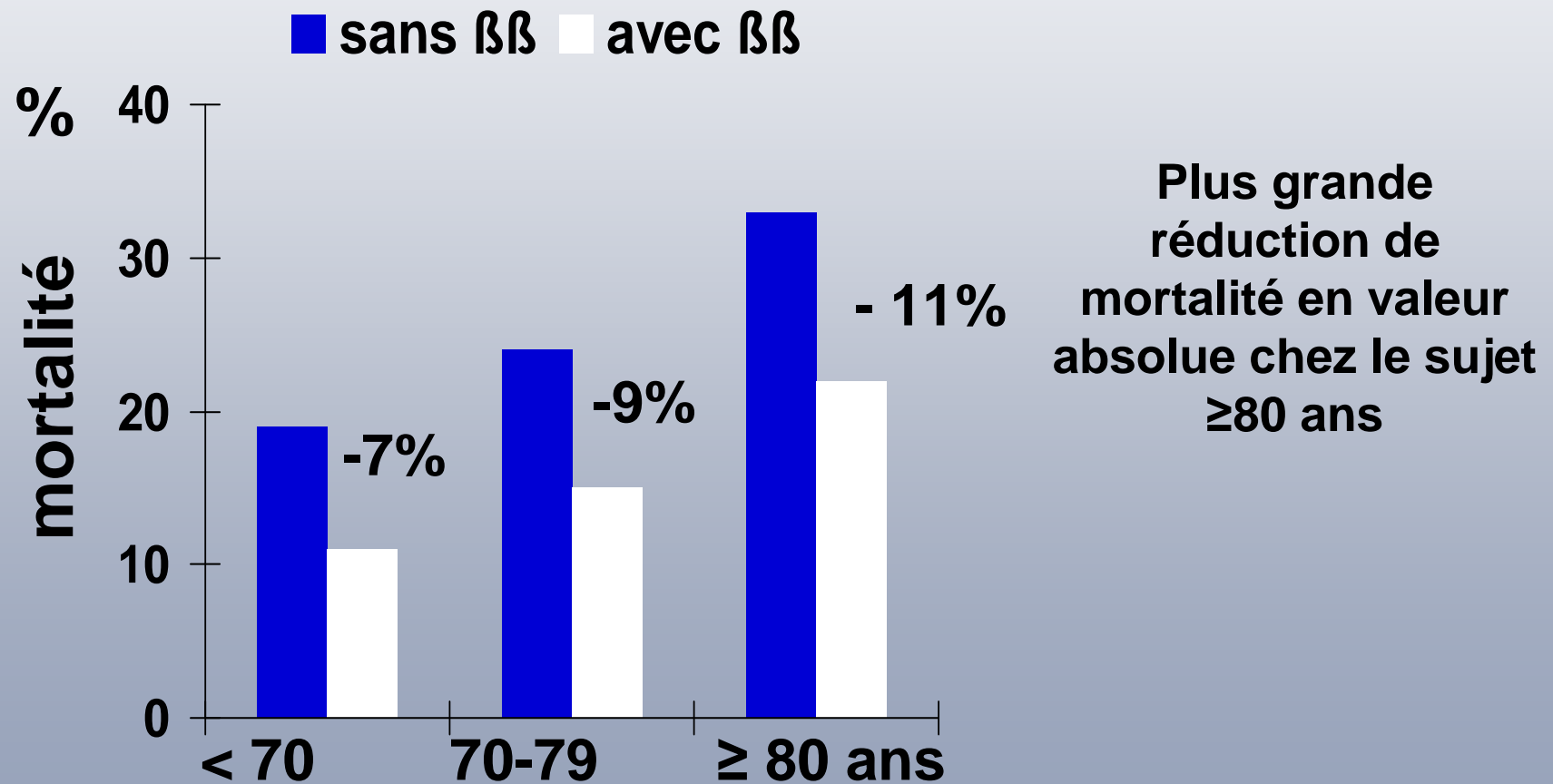


Figure 3. Thirty-day case fatality rates for incident hospitalized MI overall and by age, sex, and time period.

β -bloquants et mortalité dans le post-infarctus du sujet âgé

Cooperative Cardiovascular Project: 201 000 pts



prevention secondaire par statines: The older, the higher risk reduction !

Table 1 Expected Benefit of Statins for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events

Age (yrs)	Expected Survival (yrs)	Absolute Annual Mortality (%)	Absolute Mortality Reduction (%)	Absolute Survival Gain (yrs)	Relative Survival Gain (%)
85	2.8	18.8	8.9	2.1	75
70	8.3	5.0	2.2	4.1	49
55	18.8	1.3	0.4	4.3	23

En prévention secondaire les statines allongent l'espérance de vie

- des octogénaires (2.8 ans) de 2.1 ans, soit + 75%
- des quinquagénaires (18.8 ans) de 4.3 ans, soit +23%

Une réduction nette du LDL est-elle aussi souhaitable chez le sujet âgé ?

20.000 vétérans à haut risque CV, Risque Relatif des événements CV suivant le degré de réduction du LDL

Table 4. Unadjusted and Multivariate-Adjusted* HRs (95% CI) for Each Category of LDL-C Reduction, by Age Quartile

Category of LDL-C Reduction	<61.1 y	61.1 to 69.3 y	69.3 to 75.3 y	≥75.3 y 79 ans
Small: 10–40 mg/dL				
Unadjusted	0.87 (0.76–1.00)	0.69 (0.59–0.79)	0.77 (0.66–0.90)	0.72 (0.61–0.85)
Multivariate adjusted	0.73 (0.64–0.84)	0.67 (0.58–0.78)	0.70 (0.60–0.82)	0.64 (0.54–0.76)
Moderate: 40–70 mg/dL				
Unadjusted	0.68 (0.59–0.79)	0.57 (0.48–0.67)	0.65 (0.55–0.77)	0.73 (0.60–0.87)
Multivariate adjusted	0.50 (0.43–0.58)	0.45 (0.37–0.52)	0.45 (0.39–0.56)	0.53 (0.44–0.64)
Large: ≥70 mg/dL				
Unadjusted	0.73 (0.61–0.87)	0.57 (0.47–0.68)	0.53 (0.42–0.66)	0.54 (0.42–0.70)
Multivariate adjusted	0.37 (0.31–0.45)	0.29 (0.24–0.37)	0.26 (0.20–0.34)	0.38 (0.30–0.49)

*Adjusted for age, gender, current smoking status, body mass index, statin use, nonstatin cholesterol-modifying therapy use, hypertension, cerebrovascular disease, thyroid disease, and renal disease.

Une réduction nette du LDL est-elle aussi souhaitable chez le sujet âgé ?

Chez les 1750 sujets \geq 80 ans:

Bénéfice identique de la réduction importante du LDL: LOWER IS BETTER

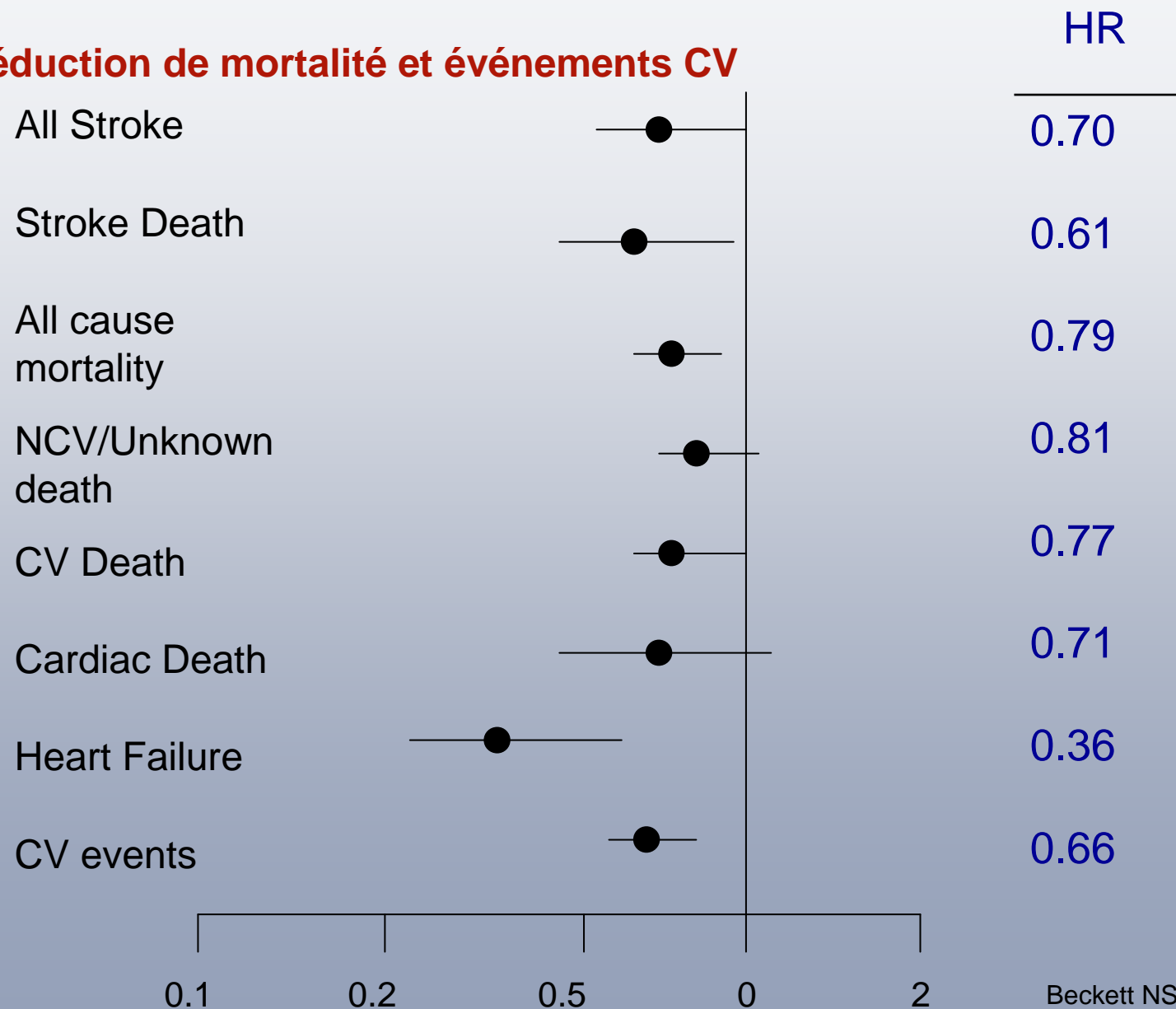
Mais:

- **Doses nécessaires pour atteindre l'objectif: souvent moindres**
- **Attention à la tolérance**

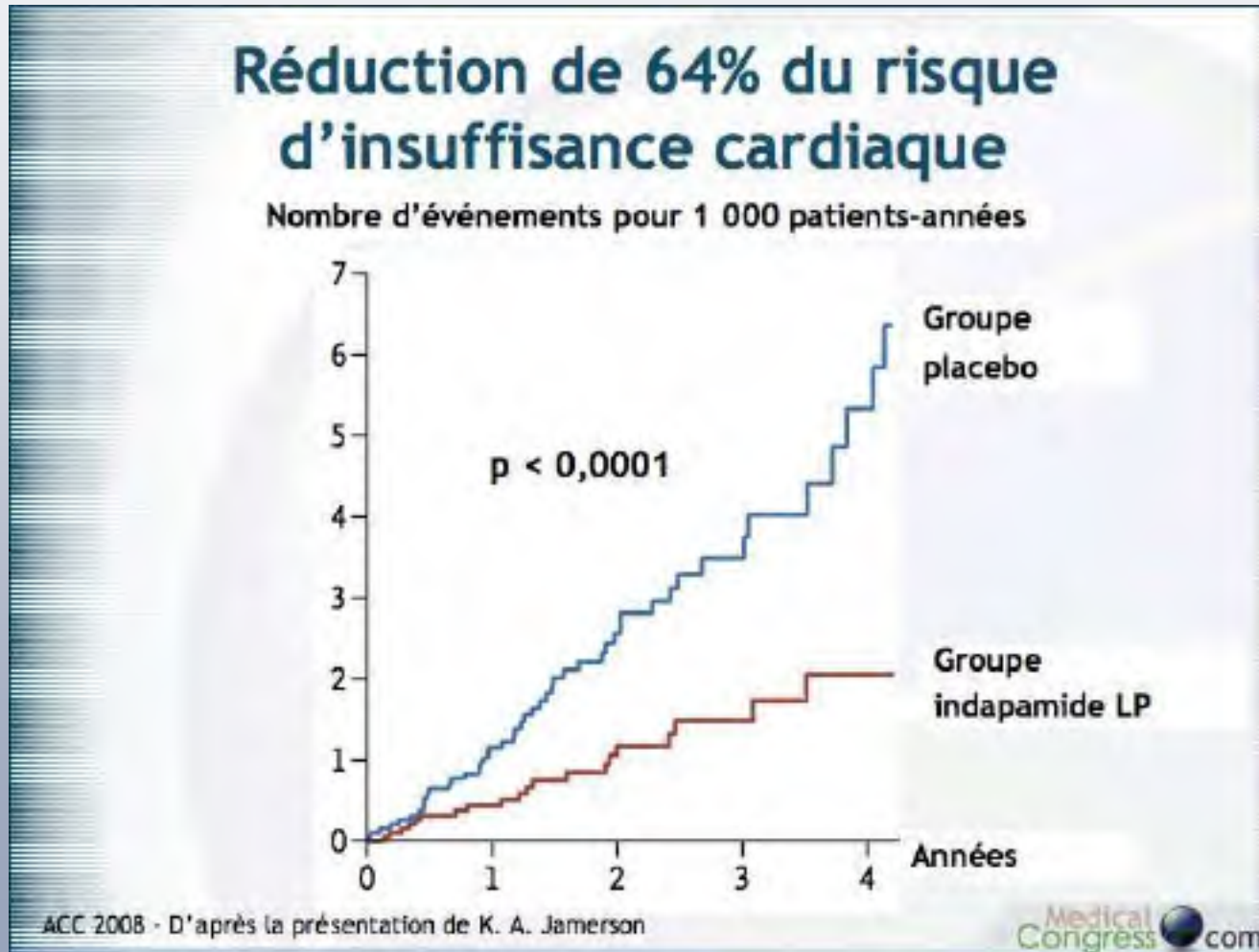
Étude HYVET : 3845 pts ≥ 80 ans à PAS ≥ 160 mmhg

IEC/diurétique - Objectif: $< 150/80$ mmhg

Réduction de mortalité et événements CV



HYVET: le Traitement de l'HTA du sujet >80 ans réduit nettement le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque (notamment l'IC à FE préservée)



HTA chez les ≥ 80 ans: les objectifs thérapeutiques ne sont pas les mêmes

- HYVET: étude positive de traitement de l'HTA ≥ 80 ans (en bon état): objectif TA $< 150/80$ mmHg.
- Recommandations HAS: PAS ≤ 150 mm ou baisse d'au moins 20 mm
 - et tolérance bonne (hypoTA orthostatique, sténoses carotides...)
- Objectif < 140 mmHg du diabétique hypertendu âgé: surmortalité (ZODIAC 12) Van Hateren JJ. Age Ageing 2010;39:603-9
(Lower is not always better)

Traitement médicamenteux de l'Insuffisance
cardiaque systolique chronique
du sujet âgé:

Il est établi

Prise en charge de l'I.C. systolique du sujet âgé (> 75 ans)

- mêmes traitements (béta-bloquants, IEC/ARA2)
- mise en oeuvre prudente, posologies adaptées (pharmacologie différente)
- surveillance de la fonction rénale, kaliémie, TA, poids, fc (β^- , digitale) , rythme cardiaque (FA)
- prévention des facteurs aggravants (vulnérabilité): poussée d'HTA, ischémie, FA, pneumopathie, AINS...

EMPHASIS-HF : Eplerenone dans l'IC systolique NYHA II

Réduction des décès et hospitalisations: -37%

populations fragiles

- Plus de 75 ans: -34%
- Diabétiques: -44%
- Insuffisant rénal <60 ml/min: -38%
- FEVG<30%: -35%

Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique (FE<40%): β -bloquants chez le sujet âgé?

Etudes: sujets jeunes
Extrapolation difficile aux sujets âgés

- CIBIS II (bisoprolol): mort -34% , âge moyen 61 ans
- US CARVEDILOL: mort -60%, âge moyen 63 ans
- MERIT-HF (metoprolol): mort -34%, âge moyen 64a mais 1/3 de sujets > 70 ans : réduction de mortalité similaire
- Risque accru de bradycardie, d'intolérance hémodynamique ?

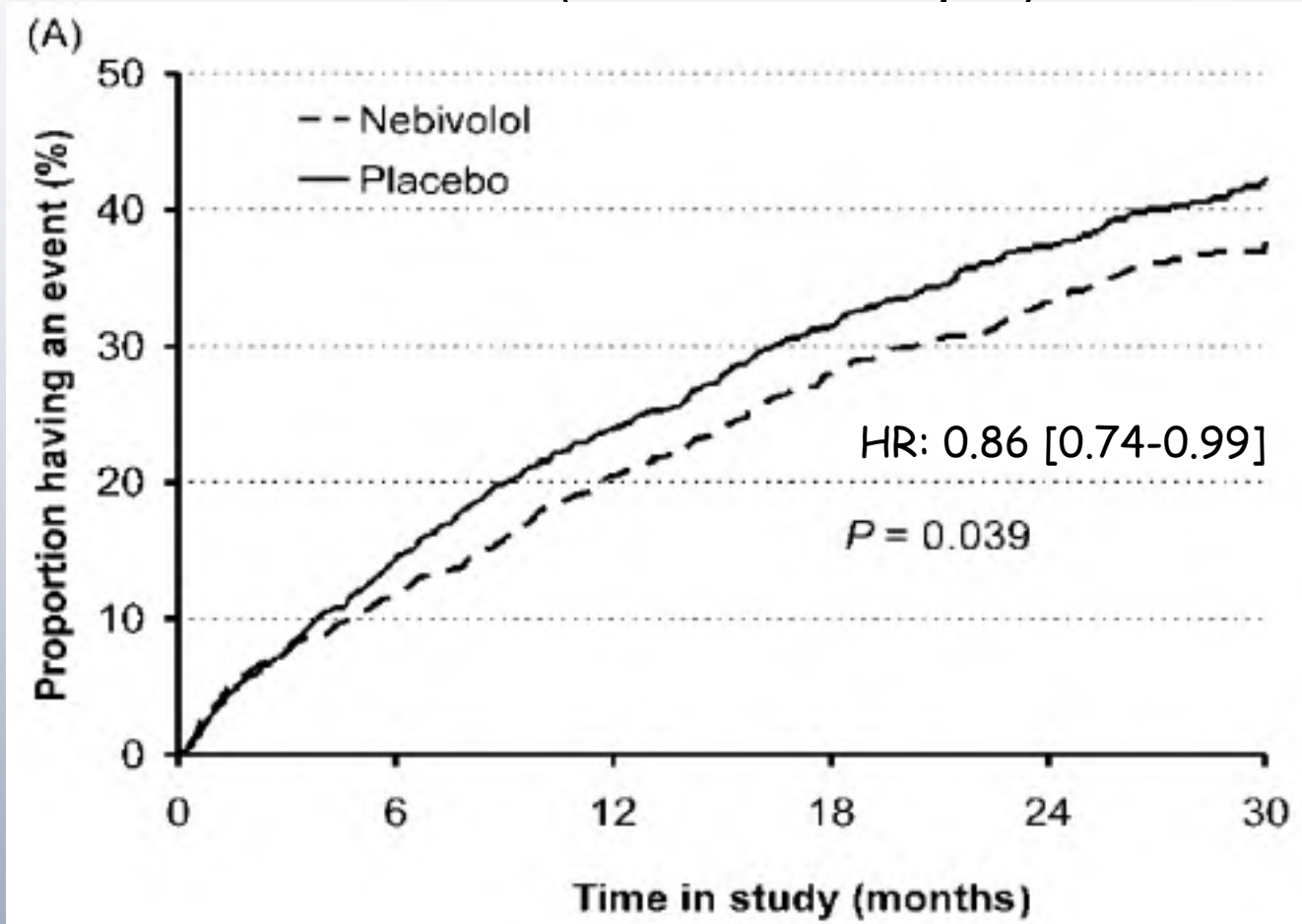
Recommandations: OUI, prudemment

Etude spécifique de sujets âgés

SENIORS: un bêta-bloquant, le nebivolol,
dans l'insuffisance cardiaque du sujet
âgé ≥ 70 ans

(IC systolique ou "à FE préservée")

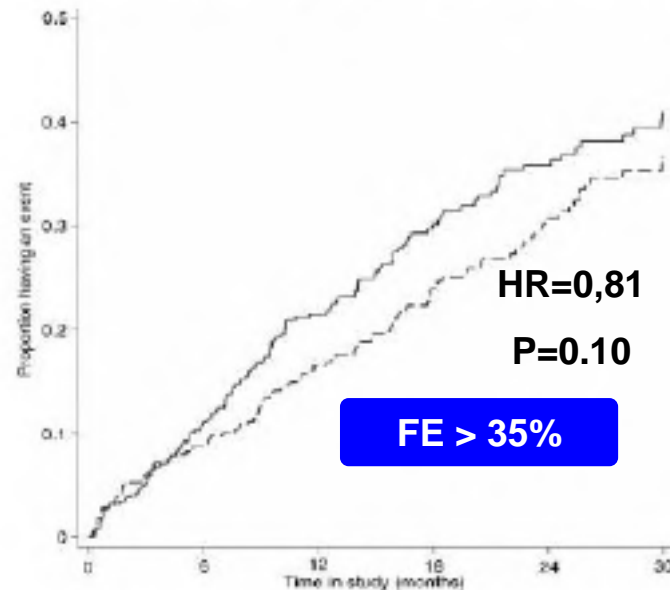
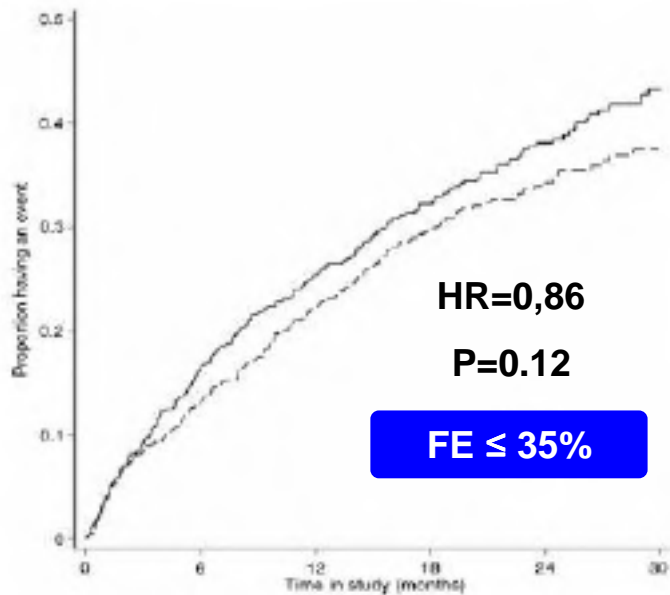
SENIORS: Mortalité Globale ou Hospitalisation CV (Critère Principal)



% d'événements : Nebivolol 31.1%; Placebo 35.3%

Mais pas de diminution significative de mortalité

SENIORS : et l'insuffisance cardiaque diastolique ? mort ou hospitalisations en fonction de la FEVG



Réduction de mortalité de 38%

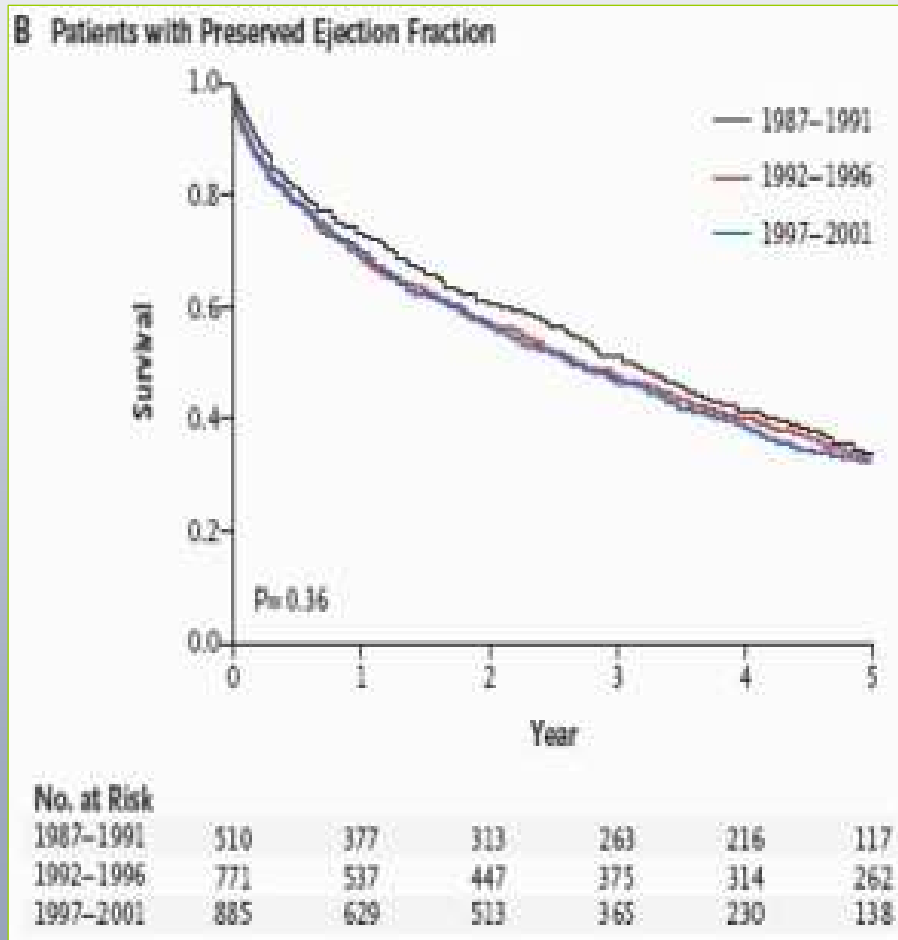
**Réduction des hospitalisations
mais pas de réduction
significative de la mortalité**

SENIORS: Tolérance des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque >70 ans

- Dose max de nebivolol 10 mg/j : 68 % des patients dose \geq 5 mg : 81 %
- Bradycardies: 11.1 % vs 2.6 % - **arrêts: 1.2 %**
- Risque faible et maitrisable
mais attention aux associations (diltiazem, cordarone)

Evolution de la survie des insuffisants cardiaques à FE préservée entre 1987 et 2001 (Mayo Clinic):

stagnation



Toutes les études de traitement de l'IC-FEP (bêta-bloquants, IEC, ARA2): pas de réduction de la mortalité, chez le jeune comme chez le sujet âgé

- Traiter l'HTA +++
- Prévenir les facteurs de poussée d'insuffisance cardiaque

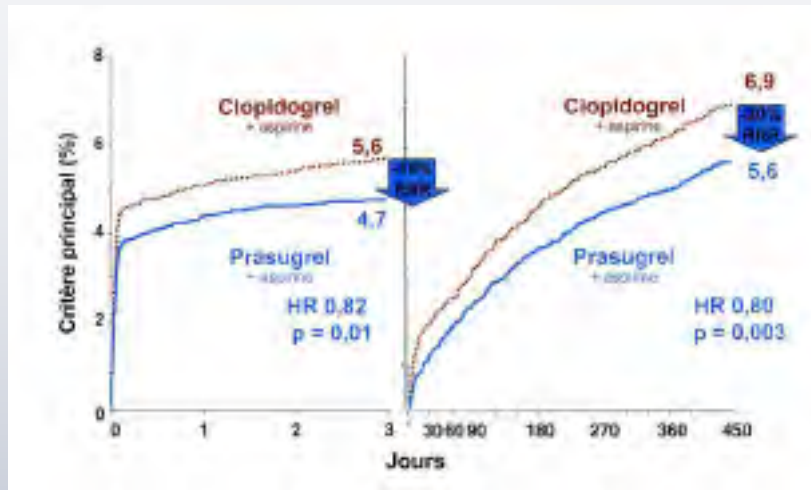
Les études non spécifiques du sujet âgé peuvent-elles être extrapolées au sujet (très) âgé ?

Particulièrement

- quand cela concerne une pathologie plus fréquente chez le sujet âgé que le sujet jeune ? Insuffisance cardiaque, ACFA
- Quand le risque du traitement n'est pas le même? Par ex les antithrombotiques et le risque hémorragique

ANTITHROMBOTIQUES ET AGE

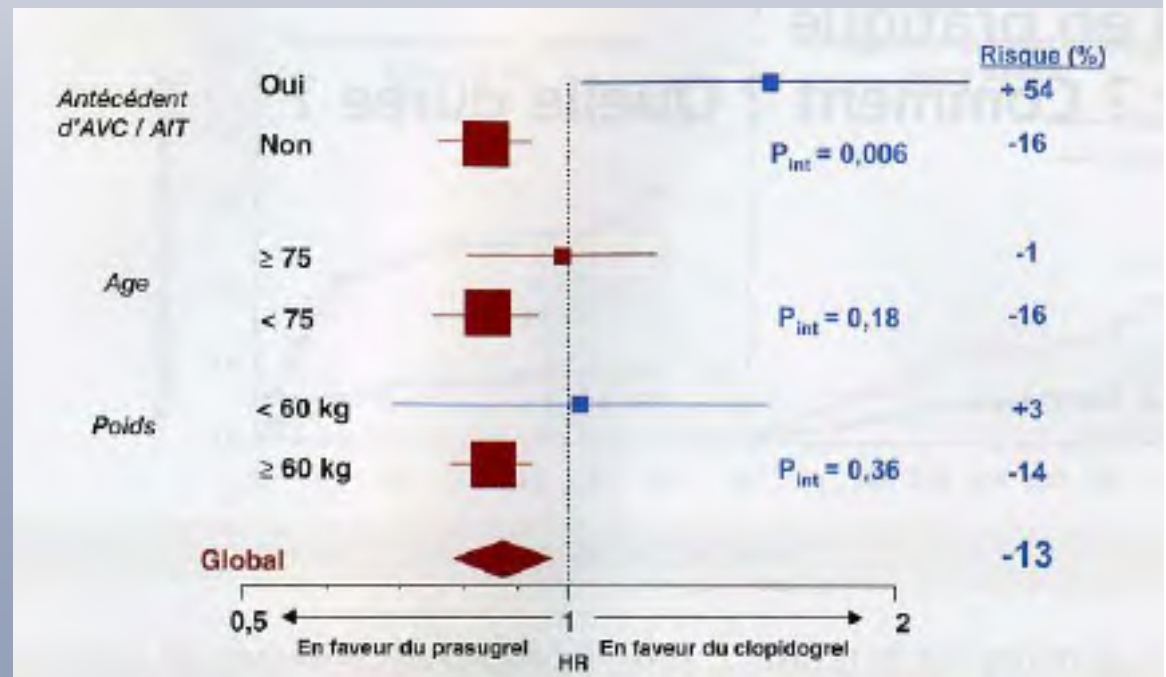
prasugrel supérieur au clopidogrel dans les syndromes coronariens aigus (SCA)



TRITON TIMI 38

MAIS chez les sujets ≥ 75 ans ou < 60 kg ou AVC

- Pas de bénéfice
- risque hémorragique \uparrow



Taitement antithrombotique du SCA ST- > 80-85 ans

- Le bien: si possible héparine+ aspirine + clopidogrel
- Le "mieux" peut être l'ennemi du bien: hémorragies et surdosages plus fréquents chez le sujet âgé
 - HBPM : Lovenox 0.75 mg/ kg x2/j et antiXa répété
 - Eviter ++ tout surdosage
adaptation des doses et surveillance accrue
 - Pas de pleine dose de charge de clopidogrel
 - Si fort risque hémorragique, SCA péri-opératoire: se contenter de héparine + aspirine
 - antiGp2b3a = taux élevé d'hémorragies: non

Score clinique de risque thrombo-embolique de la FA non valvulaire CHA₂DS₂-VASc

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thromboembolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. female sex]	1
Maximum score	9

Score ≥ 2 : AVK
Score = 1 Aspirine ou AVK, plutôt AVK ?

Résultats de ACTIVE-A: influence de l'âge

- Dans la FA à risque embolique sans AVK, efficacité globale de clopidogrel+aspirine:
 - AVC, infarctus, embolie, décès vasculaire - 11%
 - AVC: -28%

AVC, infarctus, embolie, décès vasculaire

Subgroup	Total No. of Patients	Clopidogrel plus Aspirin %/yr	Aspirin Only	Relative Risk (95% CI)
Overall	7554	6.75	7.60	
Age				
<65 yr	1866	3.70	3.87	
65-74 yr	2549	5.03	7.38	
≥75 yr	3138	10.56	10.41	

interaction:
P=0.001

AVC

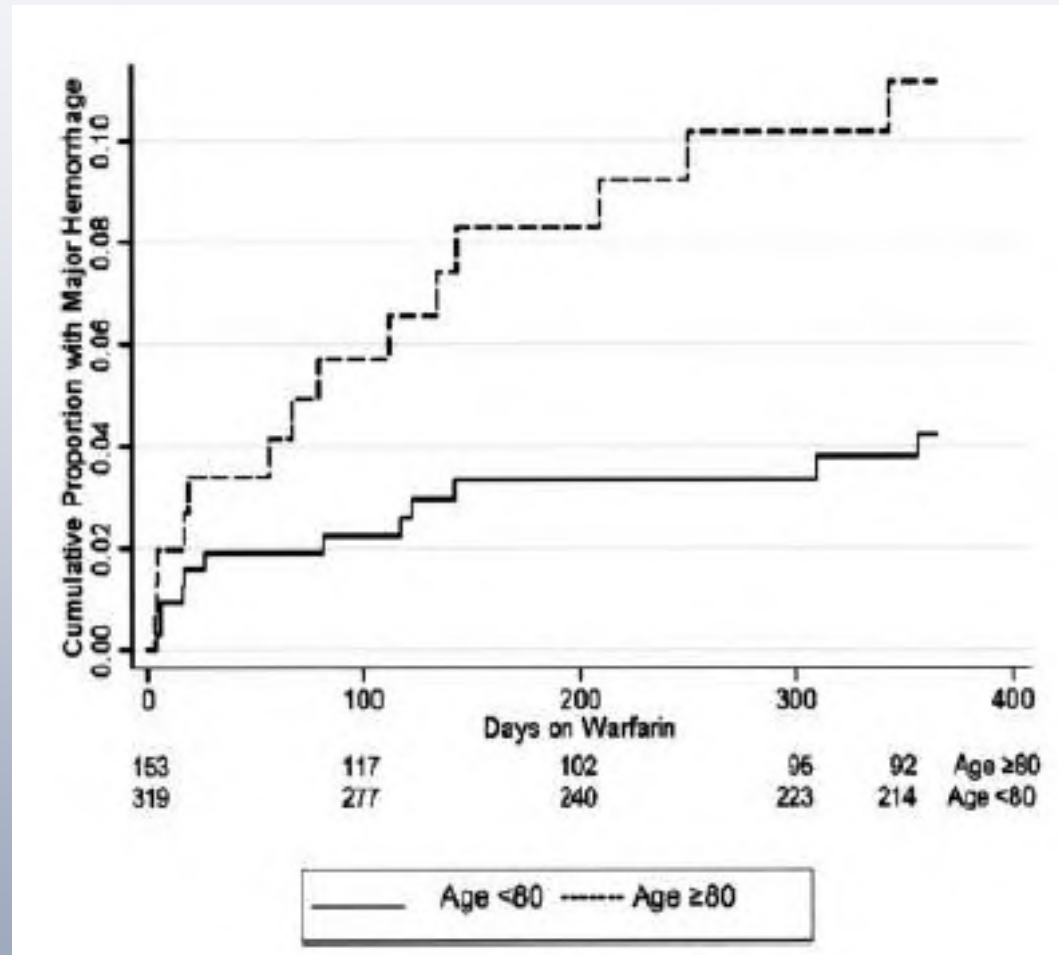
Subgroup	Total No. of Patients	Clopidogrel plus Aspirin %/yr	Aspirin Only	Relative Risk (95% CI)
Overall	7554	2.37	3.31	
Age				
<65 yr	1866	1.34	1.40	
65-74 yr	2549	2.08	3.61	
≥75 yr	3138	3.37	4.40	

interaction
P=0.08

Etude BAFTA: les AVK sont > à l'aspirine dans la FA du sujet > 75 ans

- 973 pts avec FA d'âge moyen 81 ans, suivis 2.7 ans
Avec incertitude clinique (exclus si le cardiologue estime que bénéfique d'un traitement) et pas de CI aux AVK
- Bénéfice clinique net des AVK sur l'aspirine (75 mg/j) :
 - Risque [accident TE + hémorragie intracrânienne]:
1.8% vs 3.8% par an* (OR=0.48)
 - Risque d'hémorragie extra-cranienne:
1.4% vs 1.6% (NS)
- Y compris - chez les sujets >80 ans,
- chez CHADS modérés 1-2

Hémorragies majeures la 1ere année des AVK pour ACFA: ↑ chez le sujet âgé ≥ 80 ans



Cohortes récentes: risque hémorragique >> études des années 90

Risque hémorragique des AVK la 1ere année

- Hémorragie majeure x 3 après 80 ans (13% vs 4.7% avant 80 ans)
- Arrêt des AVK avant 1 an chez 25% des patients
- Risque hémorragique +++ dans le 1^{er} trimestre si âge >80 ans et surdosage INR>4
- Éviter AVK + aspirine + clopidogrel (pas de stent actif...)

Risque hémorragique de la population âgée

- Dans les études (âge moyen 70 ans) le bénéfice des AVK est associé à un risque d'hémorragies importantes de 1.5 à 3% par an
- mais:
 - le risque est $> 6\%$ / an pour les plus de 75 ans dans les registres Van Walraven C et al. Chest 2007
 - Le risque croît nettement avec l'âge
 - Risque maximal les 1ers mois du traitement, contrôler de façon plus rapprochée
- Précautions +++
 - interactions médicamenteuses, chutes, déclin cognitif,
 - risque ++ si INR > 4
 - Éviter AVK + antiagrégants au-delà de 80 ans, et AVK + Asp + Plavix (triple threat)

Risque hémorragique des AVK après 65 ans: 6% par an

- Cohorte retrospective 10.000 pts > 65 ans, d'âge moyen 77 ans, 6400 pt-années sous AVK, TTR 52% (temps bon contrôle du niveau d'anticoagulation)
- Hémorragie grave: 6% par an (>> études anciennes)
- Temps en surdosage: 15% et en sous-dosage: 27%
 - Surdosage (INR >3) explique 25% des hémorragies graves
RR = 19 !
 - sous-dosage (INR < 2) : explique 11% des thromboembolies
RR = 6.9

HAS-BLED: Score de risque hémorragique pour les AVK dans la FA

Letter	Clinical characteristic*	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each) Aspirine ...	1 or 2
		Maximum 9 points

www.escardio.org

Score ≥ 3 : RISQUE ELEVE



Mais peu adapté au sujet âgé:
cancer, chutes, risque et fréquence des antiagrégants ↑↑

Risque hémorragique des AVK chez le sujet ≥ 80 ans

- 4093 patients ≥ 80 ans suivis en clinique d'AVK (Italie)
- Time in Therapeutic Range: 62%
- 1.87 hémorragies sévères/100 pts-ans
- ≥ 85 ans: Risque 1.3, mais non indépendant
- Facteurs de risque: cancer, chutes, ATCD d'hémorragie

	Hazard Ratio	95% CI	<i>P</i>
Male sex	1.42	0.98–2.08	0.06
Age ≥ 85 y	1.02	0.71–1.47	0.88
VTE vs AF	1.51	1.01–2.27	0.04
Hypertension	1.30	0.83–2.02	0.23
History of bleeding	5.46	3.29–9.05	<0.0001
Renal failure (serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)	1.10	0.67–1.79	0.69
Active cancer	2.41	1.47–3.95	<0.0001
History of falls	3.06	1.77–5.27	<0.0001
Comedications (≥ 3 drugs)	1.32	1.77–5.27	0.16

AVK et Age

- L'âge n'est pas une contreindication aux AVK, mais risque plus grand, donc précautions et vigilance plus grandes
- Attention si chutes fréquentes, démence (entourage, infirmière)
- Plus grande sensibilité aux AVK:
 - Doses plus faible
 - Surveillance INR plus rapprochée,
 - et INR souhaité 2 - 2.5 ?
 - Éducation du patient et de l'entourage
 - Interactions médicamenteuses
- Réévaluer régulièrement le rapport Bénéfice/Risque au cours du vieillissement

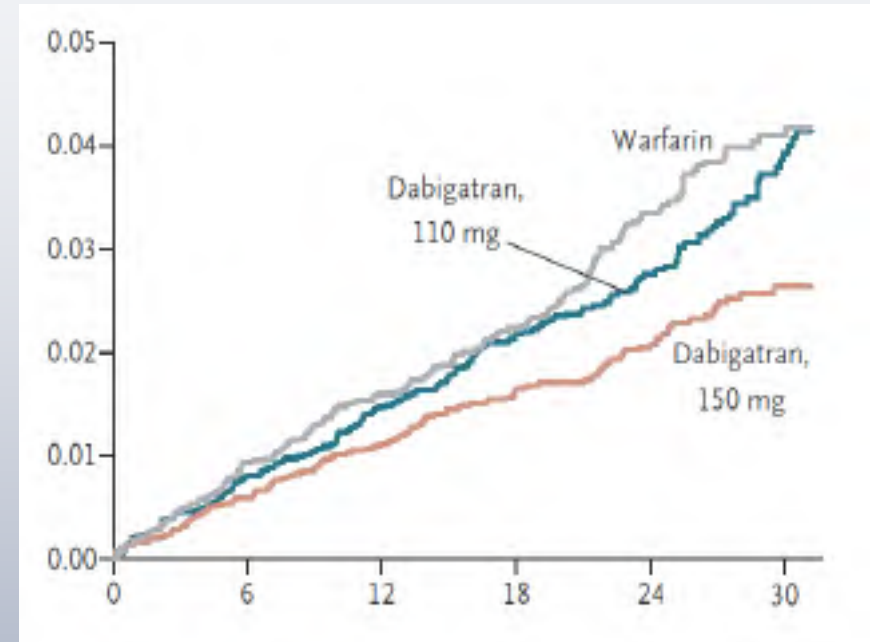
AVK+ Aspirine + clopidogrel: triple danger

- Cohorte de 426 sujets âgés, coronariens traités pour une ACFA (50% sous AVK), à risque TE important (80% \geq 2 FDR) et qui nécessitent aspirine + clopidogrel (stent, SCA)
- Hémorragie majeure 12%, TE 4%, accident CV 32%, mort 23%
- les AVK sont utiles: mort 18% vs 28% sans AVK
 - hémorragies NS
- En pratique:
 - Pas de stent actif chez le patient sous AVK au long cours!
 - Durée du traitement triple: 1 mois, puis laisser AVK + Asp, ou AVK si coronarien stable

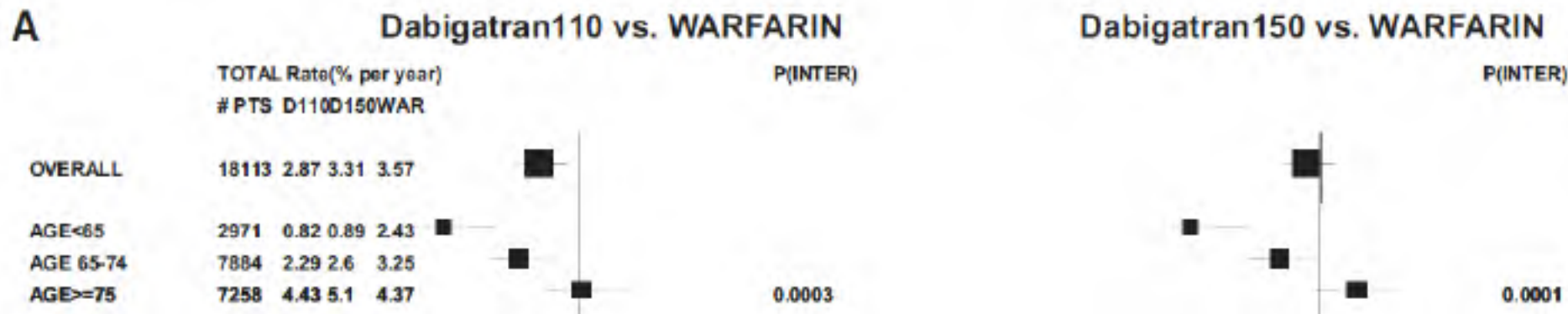
Nouveaux antithrombotiques et FA: Dabigatran- étude RE-LY

Nouvel anticoagulant oral
"pas de contrôles sanguins "

- FA non valvulaire avec ≥ 1 facteur :
ATCD d'AVC, FE<40%-ins cardiaque,
 ≥ 75 ans ou ≥ 65 ans + diabète ou HTA
ou coronaires
- - Insuffisance rénale <30mL/min exclue
- Âge moyen 71 ans
- Par rapport aux AVK:
 - Efficacité égale (110mg) ou > (150 mg)
 - Risque hémorragique égal (150 mg) ou < (110 mg)
- Mais chez les sujets très âgés :
risque d'accumulation selon fonction rénale (élimination 80%)?
risque d'hémorragie = ? posologie préconisée = ?
Dosage sanguin nécessaire ?



Influence de l'âge sur le risque hémorragique du dabigatran



Eikelboom JW . Circulation. 2011;123:2363-72

Risque d'accumulation réel

Surveillance biologique peut-être souhaitable (en cours de développement)

Schémas posologiques retenus pour la FA du sujet âgé:

- USA 150 mgx2 indépendamment de l'âge; si insuffisance rénale 75 mgx2
- France 110 mgx2 si ≥ 80 ans, ou 75-80a avec risque hmgique élevé/risque TE modéré...dont insuffisance rénale 30-50 mL/min
- (ou risque hémorragique élevé, verapamil, gastrite/RGO)

The Use of Dabigatran in Elderly Patients

•Legrand M et al. Arch Intern Med. 2011;171(14):1285-8

- The risk of major overdosage of dabigatran in this population is, however, much increased owing to frequent renal function impairment, low body weight, drug interactions that cannot be detected with a routine coagulation test, and no antagonist available.
- We report herein 2 clinical cases, including 1 fatal case, illustrating our concern regarding the risk of bleeding events in elderly patients 84 and 89 years; 40 and 45 kg; CrCL 32 and 29 mL/min;
- 75 mgx2 and 110 mgx2
Plasma concentration 2670 and 5600ng/mL, expected range 31-225 !
- Surveillance biologique souhaitable dans circonstances particulières (âge, poids, reins...)

ARISTOTLE: apixaban oral dans la FA moins d'effet âge?

A Primary Efficacy Outcome: Stroke and Systemic Embolism

Subgroup	No. of Patients	Apixaban no. of events (%/yr)	Warfarin no. of events (%/yr)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
All patients	18,201	212 (1.27)	265 (1.60)		
Prior use of warfarin or other vitamin K antagonist					0.39
Yes	10,401	102 (1.1)	138 (1.5)		
No	7,800	110 (1.5)	127 (1.8)		
Age					0.12
<65 yr	5,471	51 (1.0)	44 (0.9)		
65 to <75 yr	7,052	82 (1.3)	112 (1.7)		
≥75 yr	5,678	79 (1.6)	109 (2.2)		

B Major Bleeding

Subgroup	No. of Patients	Apixaban no. of events (%/yr)	Warfarin no. of events (%/yr)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
All patients	18,140	327 (2.13)	462 (3.09)		
Prior use of warfarin or other vitamin K antagonist					0.50
Yes	10,376	185 (2.1)	274 (3.2)		
No	7,764	142 (2.2)	188 (3.0)		
Age					0.64
<65 yr	5,455	56 (1.2)	72 (1.5)		
65 to <75 yr	7,030	120 (2.0)	166 (2.8)		
≥75 yr	5,655	151 (3.3)	224 (5.2)		
Level of renal impairment					0.03
Severe or moderate	3,005	73 (3.2)	142 (6.4)		
Mild	7,565	157 (2.5)	199 (3.2)		
No impairment	7,496	96 (1.5)	119 (1.8)		

Élimination rénale 25%

Conclusion

- Maladies cardiovasculaires du sujet âgé: domaine-roi de la médecine personnalisée
- Réductions de morbimortalité plus grandes que chez le sujet plus jeune
 - Et préservation d'autonomie et de cognition
- Avec des objectifs thérapeutiques, cibles, posologies, surveillance spécifiques
- Un enseignement à revisiter

- Médecine fondée sur les preuves:
 - Sous-groupes "âge" des grandes études à analyser systématiquement, mais avec limites
 - Etudes dédiées au sujet âgé plus pertinentes, mais rares; EMEA: obligation pour les nouveaux médicaments
 - limites d'applicabilité plus grandes que chez le sujet plus jeune
- Messages différents,
- Le mieux est parfois l'ennemi du bien

REFERENCES

- D.I.U. de Maladies Cardiovasculaires du sujet âgé
Faculté de Médecine Paris-Sud (Paris 11)

- Pr P Assayag, Pr J Belmin, Pr O Hanon et coll.
patrick.assayag@bct.aphp.fr

- Traité de Médecine Cardiovasculaire
du Sujet Agé
Flammarion, 2007





Accidents médicaments chez sujet âgé

- Accidents médicamenteux 2 à 3 fois plus fréquents après 70 ans, et Plus graves
- 2691 patients en Court séjour Gériatrique de Rouen (J Doucet):
 - 18% des hospitalisations
 - Accidents CV: 28% (syncope, hypoTA, bradycardie)
accidents rénaux 25%
 - Médicaments CV: 44% - psychotropes 31%
 - Facteur de risque: 81% (comorbidité, interaction médicamenteuse)
 - Évènement intercurrent : 44% (deshydratation...)
 - 41% des accidents sont évitables !

Take Home Messages:

Les messages ne sont pas toujours les mêmes pour les patients > 75-80 ans !

- Insuffisance cardiaque : mêmes messages:
 - Béta-boquants (doses différentes)
 - Inhibiteurs du SRAA IEC et ARA2
et Anti-aldostérones: EMPHASIS-HF 2011:
Mêmes % de réductions de mortalité, (donc réduction plus grande en valeur absolue)
- Anti-thrombotiques: différences
 - ACTIVE-A double anti-agrégation de la FA inefficace après 75 ans
 - Prasugrel et SCA: pas après 75 ans
 - RE-LY: influence de l'âge sur le risque hémorragique du dabigatran (mais AVC hémorragiques ↓); risque de surdosage si âgé à fonction rénale diminuée; posologie adaptée, test biologique à discuter

Vulnérabilité du cœur âgé: Altération de la Force myocardique lors d'une ischémie "modérée"

