

LA PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES EST-ELLE ENCORE UTILE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE ?

Focus sur les antiagrégants et les hypolipémiants

R.P. RADERMECKER (1), P. LANCELLOTTI (2)

RÉSUMÉ : L'espérance de vie augmentant dans nos pays, la question du traitement de la personne âgée constitue désormais un vrai défi. En effet, il faut tenir compte non seulement de l'âge physiologique, mais aussi des comorbidités, des contre-indications à d'éventuels traitements et de l'espérance de vie. Les maladies cardiovasculaires restent l'une des principales causes de mortalité dans nos pays et, en particulier, dans la population âgée. Le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires au moyen d'agents pharmacologiques doit être envisagé chez de tels patients en tenant compte des données disponibles dans la littérature. Nous aborderons brièvement l'intérêt d'une prévention des maladies cardiovasculaires chez la personne âgée en nous centrant principalement sur l'utilisation (ou non) des antiagrégants plaquettaires et des hypolipémiants (en particulier, les statines).

MOTS-CLÉS : *Sujets âgés - Prévention cardiovasculaire - Dyslipidémie - Statine - Antiagrégant plaquettaire - Espérance de vie*

IS THERE STILL AN ACTUAL PLACE FOR CARDIOVASCULAR
PREVENTION IN THE ELDERLY ?

FOCUS ON ANTIPLATELET AND LIPID LOWERING AGENTS

SUMMARY : The increase in life expectancy raises the difficult question of the most appropriate preventive medical therapy in the elderly. Indeed, beyond physiological age, comorbidities, contraindications and life expectancy should be considered before starting any treatment. Cardiovascular disease remains the leading cause of death in our country, especially in the elderly. A preventive treatment aiming at controlling cardiovascular risk factors should be initiated based on the currently available evidence. We shall briefly discuss the value of cardiovascular prevention in the elderly and specifically focus on the use (or not) of antiplatelet agents and lipid-lowering drugs (i.e. statins).

KEYWORDS : *Elderly - Cardiovascular prevention - Dyslipidemia - Statin - Antiplatelet statin - Statin - Life expectancy*

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population est un constat réjouissant, mais dont le corollaire est une augmentation du nombre de personnes âgées atteintes de maladies cardiovasculaires. En effet, même si l'espérance de vie augmente, notamment grâce à une meilleure maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire, il n'en demeure pas moins qu'un important risque résiduel persiste. Les maladies cardiovasculaires sont l'une des premières causes de mortalité dans notre pays; il en est ainsi même dans la population âgée. Nous sommes, par conséquent, confrontés à des patients plus âgés, présentant souvent plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, et déjà polymédiqués. Ces spécificités du sujet âgé devront être prises en considération avant toute prescription d'un nouveau traitement. Notons que même si l'Organisation Mondiale de la Santé définit la personne âgée comme ayant plus de 60 ans, l'âge «physiologique» du patient, son état général et

son espérance de vie, ainsi que le type de prévention, primaire ou secondaire, influenceront le choix thérapeutique. En pratique, la question de la poursuite d'un traitement existant, tel un antiplaquettaire ou une statine, chez une personne âgée, doit toujours se poser après évaluation du rapport risque/bénéfice. Dans cet article, nous aborderons brièvement l'intérêt de la prévention cardiovasculaire chez la personne âgée en nous penchant plus spécifiquement sur deux grandes options thérapeutiques: les antiagrégants plaquettaires et les hypolipémiants, en particulier, les statines.

PLACE DES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES DANS LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE DU PATIENT ÂGÉ

Les sujets âgés représentent une population à haut risque à la fois thromboembolique et hémorragique. La tendance générale des cliniciens est à une sous-utilisation des antiagrégants plaquettaires dans cette tranche de la population (1).

Les indications des traitements antithrombotiques chez le sujet âgé sont pourtant très proches de celles du sujet jeune. Il existe toutefois des particularités qu'il convient de souligner : présence de contre-indications plus fréquentes à leur utilisation (ulcère gastro-intestinal, antécédents d'hémorragie intracrânienne,

(1) Maître de Conférences, Université de Liège. Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

(2) Professeur d'Imagerie fonctionnelle en Echocardiographie, GIGA Cardiovascular Sciences, Université de Liège. Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

...), possibilité de situations intercurrentes aiguës pouvant modifier le rapport risque-bénéfice du traitement (troubles cognitifs, risque de chutes, altération de la fonction rénale), risque d'interactions médicamenteuses lié à la polymédication (2).

Les deux principaux groupes de médicaments de cette classe thérapeutique sont l'aspirine (inhibiteur irréversible de la cyclooxygénase) et les thiénoopyridines (inhibiteurs de l'ADP comme le clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ...) (3, 4).

Bien que l'aspirine à faible dose soit efficace pour la prévention des pathologies cardio-vasculaires, sa prescription n'est pas recommandée en prévention primaire, même chez les patients à haut risque selon l'échelle de SCORE, en raison d'un risque hémorragique accru (recommandations européennes de 2012) (5, 6). Les recommandations américaines sont plus libérales et restent en faveur d'un traitement par aspirine en prévention primaire pour des sujets à haut risque cardiovasculaire (> 20% à 10 ans) selon l'échelle de Framingham (7). L'utilisation des échelles de risque chez les patients au-delà de 75 ans n'a toutefois que peu de sens puisque l'âge limite, pour Framingham, est de 79 ans et, pour SCORE, de 65 ans. En pratique, malgré ces divergences, il n'est pas souhaitable d'instaurer un traitement par aspirine en prévention primaire chez les sujets âgés. Toutefois, étant donné l'absence de données suffisantes, il n'y a pas, non plus, de raison d'interrompre un traitement par aspirine, instauré de longue date et bien toléré, simplement sur base de l'avancée en âge (8).

En prévention secondaire, l'aspirine est indiquée chez les patients porteurs d'une sténose carotidienne symptomatique ou non, d'une artériopathie périphérique symptomatique, d'une maladie coronaire ou d'un syndrome coronarien aigu (SCA) (5, 9, 10). L'utilisation de la double thérapie antiplaquettaire (aspirine + clopidogrel) fait partie depuis longtemps des standards de pratique pour les patients qui reçoivent un stent coronaire (remboursé en Belgique, 1 mois pour les stents nus et 12 mois pour les stents enrobés). La double antiagrégation plaquettaire est également justifiée en cas de SCA pour une durée maximum d'un an, en évitant, si possible, le prasugrel pour les patients de ≥ 75 ans. Le prasugrel est généralement déconseillé dans cette dernière tranche d'âge, toutefois en cas d'utilisation, il doit être diminué à 5 mg/j (11). Dans l'étude TRITON-TIMI 38, réalisée chez des patients

traités par angioplastie coronaire percutanée pour un SCA, le prasugrel n'a apporté aucun bénéfice net par rapport au clopidogrel en raison d'un risque hémorragique accru (12). De façon similaire, par rapport au clopidogrel, le bénéfice du ticagrelor, prescrit dans l'étude PLATO pour SCA, n'était plus statistiquement significatif au-delà de 75 ans. Notons toutefois que le risque hémorragique n'était pas accru par le ticagrelor (13). Par conséquent, lors d'un SCA chez un sujet âgé de plus de 75 ans, le choix se fait généralement entre le ticagrelor et le clopidogrel en association avec l'aspirine et ce traitement peut être maintenu pendant une année. Au-delà, l'aspirine en monothérapie reste recommandée, même en l'absence de données comparant spécifiquement l'aspirine au placebo au-delà de 75 ans.

Dans les autres situations cliniques, il n'y a pas de place formelle pour la bithérapie antiplaquettaire, à l'exception, peut-être, de l'association aspirine-dipyridamole à libération retardée dans les accidents ischémiques cérébraux (5).

PLACE DES HYPOLIPÉMIANTS DANS LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE DU PATIENT ÂGÉ

Précisons d'emblée que, tout comme pour les antiagrégants plaquettaires, le présent article porte sur l'initiation d'un traitement hypolipémiant. Pour ce qui est d'une personne âgée prenant déjà un hypolipémiant, la question est de savoir si l'indication fut correctement posée en son temps. Si c'est le cas et si le traitement est bien toléré et non contre-indiqué, il n'y a, bien entendu, aucune raison de l'interrompre. En effet, ne serait-ce que l'aspect médico-légal est important. Arrêter un traitement bien toléré et justifié au moment de son initiation et voir le patient développer ensuite un problème cardiovasculaire serait non seulement une situation regrettable, mais également difficilement justifiable.

En ce qui concerne l'initiation d'un hypolipémiant, il importe de souligner que la plupart des essais cliniques historiques concernant les statines ont inclus des patients de plus de 65 ans. Même si les effectifs de ces essais sont faibles (de moins de 10% à 63% de plus de 60 ans) et si les analyses effectuées sur les sous-groupes de sujets âgés ne l'ont été que rétrospectivement, aucune différence d'efficacité due à l'âge n'a été mise en évidence. Une méta-analyse de plus de 30.000 patients a rapporté une baisse moyenne du risque d'évènement car-

diovasculaire de 32% chez les patients de plus de 65 ans, valeur comparable à celle observée chez les sujets plus jeunes (14). Ce résultat a été confirmé, sur de plus larges effectifs de patients plus âgés, dans la Heart Protection Study (15), l'étude PROSPER (16) ainsi que dans une récente méta-analyse (17). Le bénéfice semble supérieur en prévention secondaire, mais cette observation n'est pas spécifique au sujet âgé, puisque le bénéfice est proportionnel au niveau du risque, *a fortiori* donc en prévention secondaire. Dans une récente méta-analyse comprenant 8 essais randomisés (24.674 sujets), l'utilisation d'une statine chez des patients dépourvus de pathologie cardiovasculaire, et donc en prévention primaire, a été associée à une réduction du risque relatif d'infarctus du myocarde de 39% et d'accident vasculaire cérébral de 24%. Par contre, le risque de décès de toute cause et de mortalité cardiovasculaire n'était pas réduit de manière significative (18).

En ce qui concerne la sécurité d'emploi et l'impact éventuel sur la qualité de vie, les analyses de sous-groupes des sujets âgés ne révèlent aucune différence avec les sujets jeunes, que ce soit dans les grands essais, ou dans l'étude PROSPER. Il faut noter toutefois que ces essais cliniques ont inclus très peu de sujets très âgés (plus de 80 ans) et n'ont pas étudié de sujets avec des comorbidités lourdes ou des déficits

cognitifs importants comme on peut en rencontrer en pratique clinique courante.

Les recommandations officielles donnent peu d'indications précises sur la prise en charge du sujet âgé. Néanmoins, il est important de souligner que la dernière tranche d'âge de la grille d'évaluation du score prédictif d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans, servant de base à la prise de décision d'un traitement par statine en prévention primaire, concerne les patients de 68 ans et plus (19). La décision tiendra donc compte de l'âge, des pathologies non cardiovasculaires associées, du contexte de prévention primaire ou secondaire et de la motivation du sujet (fig. 1). Les effets secondaires décrits sont essentiellement une élévation des tests hépatiques (environ 1/1.000), des atteintes musculaires (environ 1/1.000 - 1/10.000), des rhabdomyolyses (très rares, environ 1/100.000 personnes-années (20) dont 0,04 cas fatal par million de prescriptions (21)) et des effets secondaires non spécifiques, tels que dyspepsie, douleurs abdominales, nausées ou diarrhées. Deux études en double aveugle se sont plus particulièrement intéressées aux effets secondaires des statines chez les plus de 65 ans (22, 23). Aucune différence significative n'a été observée en termes d'effets secondaires entre les groupes placebo et statines.

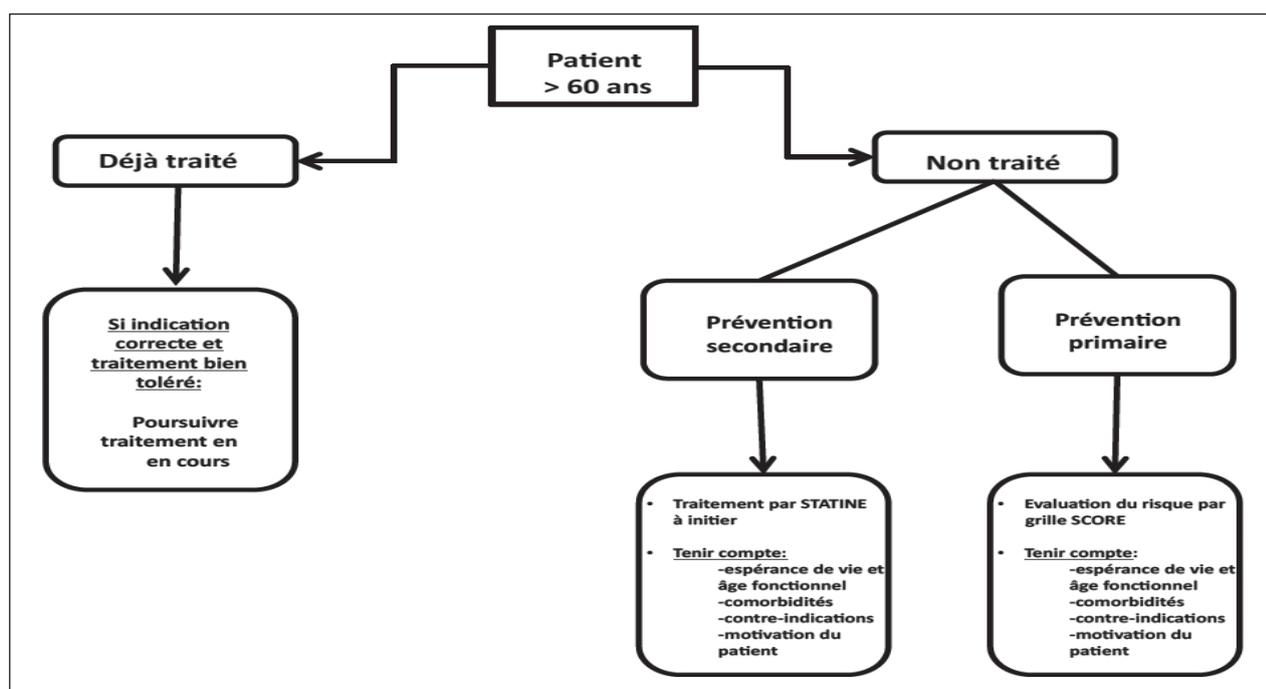


Figure 1. Algorithme pragmatique de la prise en charge de la dyslipidémie par statine du patient âgé de plus de 60 ans.

Par contre, les analyses populationnelles incluant un plus grand nombre de personnes avec moins de critères d'exclusion, donc plus à même de détecter des effets secondaires, ont montré des liens entre l'apparition d'effets secondaires et un âge plus avancé, un dosage de statines plus élevé, ainsi que la présence de maladies chroniques (par exemple insuffisance rénale ou hépatique chronique) (24). Les personnes âgées sont souvent polymédiquées et les interactions médicamenteuses peuvent augmenter la concentration des statines ou, inversement, celle d'un autre médicament actif, responsable d'effets indésirables. En résumé, ces données confirment la nécessité d'adopter une attitude prudente chez les patients âgés polymédiqués.

CONCLUSION

La décision de prescrire ou non un traitement hypolipémiant, en particulier une statine, implique de se poser la question de l'espérance de vie du patient, autrement dit, de son état de santé et de son état fonctionnel. Par analogie, un traitement par aspirine ne doit être instauré que s'il existe une indication clinique claire et en tenant compte des particularités de cette tranche de la population. En d'autres termes, un patient très âgé, mais en bonne santé et fonctionnellement encore en excellent état, ne devrait pas être privé de ces traitements sur base de son âge uniquement.

Certains indices pronostiques permettent d'évaluer l'espérance de vie à quatre ans en fonction des comorbidités et des performances dans certaines activités de la vie quotidienne. Les analyses de sous-groupes des grands essais cliniques, confortés par les résultats de HPS et de PROSPER, confirment le bénéfice d'un traitement par statine chez les patients âgés de 65 à 80 ans, sans effet délétère spécifique à cette classe d'âge. Il n'existe pas, en revanche, de données de sécurité d'emploi ou d'efficacité suffisantes chez les sujets très âgés et/ou avec comorbidités et/ou troubles cognitifs. Dans le cadre des anti-agrégants plaquettaires, peu de données sont disponibles au-delà de 75 ans, même si en général, les études réalisées en prévention secondaire ne comportaient pas de limite d'âge supérieur.

Il conviendra toutefois d'être prudent chez les patients très âgés dont l'espérance de vie est réduite et se poser la question de l'intérêt d'un traitement chronique de maîtrise de facteurs de risques cardiovasculaires. Dans la

population dite âgée, nous resterons donc, au vu de l'absence de données scientifiques suffisantes, en face du cas de figure dans lequel le médecin devra prendre en compte de nombreux paramètres afin d'individualiser le traitement à proposer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nguyen HL, Goldberg RJ, Gore JM, et al.— Age and sex differences, and changing trends, in the use of evidence-based therapies in acute coronary syndromes: perspectives from a multinational registry. *Coron Artery Dis*, 2010, **21**, 336-344.
2. Fick D, Semla T, Beizer J, et al.— American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, **60**, 616-631.
3. Scheen AJ.— Clopidogrel (Plavix®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 186-189.
4. Lancellotti P.— Prasugrel (Efient®): puissant inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire de la classe des thiénopyridines. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 642-647.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.— European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*, 2012, **33**, 1635-1701.
6. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al.— Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2013, **128**, 2422-2446.
7. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al.— AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease : 2011 update : a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2011, **124**, 2458-2473.
8. Reny JL, Roffi M, Fontana P.— Antiplatelet agents and older patients: which drugs and what evidence? *Rev Med Suisse*, 2013, **9**, 2034-2038.
9. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al.— ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011, **32**, 2851-906.
10. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.— 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease : the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, **34**, 2949-3003.
11. Moonen M, Lempereur M, Gach O, et al.— Recommandations Européennes 2011 pour la prise en charge du syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (partie 1). Revascularisation coronaire : indications. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 624-630.
12. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.— Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomized trial. *Lancet*, 2009, **373**, 723-731.

13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.— PLATO Investigators. — Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1045-1057.
14. Larosa JC, He J, Vupputuri S.— Effect of statins on risk of coronary disease : a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999, **282**, 2340-2346.
15. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 7-22.
16. 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.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.— Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, **366**, 1267-1278.
18. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, et al.— Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2013, **62**, 2090-2099.
19. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.— Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 987-1003.
20. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA et al.— Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*, 2006, **97**, 89C-94C.
21. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.— Statin-associated myopathy. *JAMA*, 2003, **289**, 1681-1690.
22. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients.— Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5, 2 to 7,8 mmol/l (220-300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol*, 1993, **72**, 1031-1037.
23. LaRosa JC, Applegate W, Crouse JR, et al.— Cholesterol lowering in the elderly. Results of the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) pilot study. *Arch Intern Med*, 1994, **154**, 529-539.
24. Dale KM1, White CM, Henyan NN, et al.— Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med*, 2007, **120**, 706-712.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R.P. Radermecker, Service de Diabétologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : Regis.Radermecker@chu.ulg.ac.be