

Le point de vue du gériatre

Anti-coagulation dans la FA

Anti-agrégation

Usage des statines

Dr S Gillain,
Gériatre au CHU de Liège

Le point de vue du gériatre: FA

- Spécificités de la FA chez la PA
- Guides à la prise de décision
 - Pour répondre à la question : PA + FA = AC ?
 - Quel anticoagulant ?
- Attitude pratique en bref

Le point de vue du gériatre: FA

- Spécificités de la FA chez la PA
- Guides à la prise de décision
 - Pour répondre à la question : PA + FA = AC ?
 - Quel anticoagulant ?
- Attitude pratique en bref

Anticoagulation dans la FA

- Fréquent en gériatrie
 - 4 - 6 % (out patient) des PA > 75 ans
 - 15 à 20 % (in patient)
 - FDR: âge, HTA, Valvulopathie
 - « Risk factors age-related », IC, BPCO, Coronaropathie
- Lien clinique entre FA et syndromes gériatriques
 - chute, confusion, perte de poids, déclin de la marche, perte d'autonomie, incontinence urinaire ...
hospitalisation

Anticoagulation dans la FA: embûches

FDR FA= FDR TE = FDR Saignements

HTA, IC, FA, Chutes

Anticoagulation dans la FA: embûches

- **FDR FA = FDR TE = FDR Saignements**

- HTA, IC, FA, Chutes

- **FDR FA = FDR polypathologie = FDR Effets Secondaires**

- β - et hypoPAorthostatique et chutes

Anticoagulation dans la FA: embûches

FDR FA = FDR TE = FDR Saignements

- HTA, IC, FA, Chutes

FDR FA = FDR polypathologie = FDR ES

- β - et hypoPAorthostatique et chute

FDR FA = FDR interaction médicamenteuse

- BPCO, FA, Amiodarone, BPN à germes atypiques

Anticoagulation dans la FA: embûches

FDR FA = FDR TE = FDR Saignements

- HTA, IC, FA, Chutes FDR

FDR FA = FDR polypathologie = FDR ES

- β - et hypoPAorthostatique et chute

FDR FA = FDR interaction médicamenteuse

- BPCO, FA, Amiodarone, BPN à germes atypiques

FDR FA = FDR modification pharmacok

- HTA, IC, FA, IR aigue sur GEA saisonnière

La FA chez la PA

Un enjeu clinique individuel

La FA chez la PA

Un enjeu clinique individuel
Un enjeu de santé publique

La FA chez la PA

- Un enjeu clinique individuel,
- Un enjeu de santé publique,
- Un enjeu intellectuel pour les soignants

Le point de vue du gériatre: FA

- Spécificités de la FA en gériatrie
- Guides à la prise de décision
 - Pour répondre à la question : PA + FA = AC ?
 - Quel anticoagulant ?
- Attitude pratique en bref

Guides à la prise de décision

Faut il AC ou pas ?

Utilisation des échelles

Avec la participation du Dr B Boland et de Me Dalleur, UCL

Echelles de risque cardio-embolique

- CHADS2
 - Gage et al.
 - JAMA 2001; 285: 2864-70
- **Congestive Heart Failure History: +1**
- **Hypertension History: +1**
- **Age \geq 75 years: +1**
- **Diabetes Mellitus History: +1**
- **Stroke or TIA Symptoms Previously: +2**
- CHA2DS2-VASc
 - Lip et al.
 - Chest 2010; 137: 263-72
- **Congestive Heart Failure History: +1**
- **Hypertension History: +1**
- **Age in Years**
 - 65-74 :+1
 - \geq 75 :+2
- **Diabetes Mellitus: +1**
- **Stroke/TIA/Thromboembolism History: +2**

Echelles de risque cardio-embolique

	CHADS2	CHA2DS2-VASc
	JAMA 2001; 285: 2864-70 USA, Gage et al.	Chest 2010; 137: 263-72 UK, Lip et al.
Validité	Cohorte rétrosp. 1 an (NRAF) N=1.733, ≥ 65 ans (moy. 81 ans) 94 AVC isch. (4.4 pour 100 p-a)	Cohorte rétrosp. 1 an (EHS) N=1.084, ≥ 18 ans (moy. 66 ans) 25 AVC isch. (2.3 pour 100 p-a) dont 11 AVC chez les 309 PAgés 75+
Précision	Statistique C: 0.82 [0.80-0.84] score 1 (15%) → 2.8 [2-4] score 2 (33%) → 4 % [3-5] score 3 (34%) → 6 % [5-7] score 4 (19%) → 8 % [6-11] score 5 (11%) → 12 % [8-17] score 6 (03%) → 18 % [11-27] « score x 2 » = risque/an	Statistique C: 0.61 [0.51-0.70] (score 1) score 2 (10%) → 1.6 % [0.3-4.7] score 3 (11%) → 3.9 % [1.7-7.6] score 4 (22%) → 1.9 % [0.5-4.9] score 5 (24%) → 3.2 % [0.7-9.0] score 6 (18%) → 3.6 % [0.4-12.3] score 7 (10%) → 8 % [1.0-26.0] score 8 (05%) → 11 % [0.3-48]
Simplicité	5 items, facile	7 items, plus complexe
Gériatrie	valide ++, précis + simple ++	valide ±, précision ±, simplicité ±

Echelles de risque de saignement

- HEMORR2HAGES

- H hepatic ou renal
- Failure Heart ^{Gage et al.} _{Ann Intern Med 2006; 151: 713-19} +1
- E ethanol abuse: +1
- M malignancy: +1
- O older >75 : +1
- R reduce PLQ or function: +1
- B rebleeding: +2

- HAAS-BLEDD

- Pister et al.
- H HTA uncontrolled: +1
- Chest 2010; 138: 1093-100
- Renal disease (dialyse, transplant, creat > 2.26mg/dl): +1
- H hepatic failure: +1
- S stroke history: +1

Echelles de risque de saignement

HEMORR2HAGES

Am J Heart 2006; 151: 713-19
USA, Gage et al.

Validité

Cohorte rétrosp. 1-3 ans (NRAF)
FA, ≥ 65 ans (moy. 81 ans)
42% sous AVK
N=3.138 personne-années
162 hémorragies (24 ICraniennes)
= 4.9 pour 100 p-an (AVK ou non)

Précision

Statistique C: 0.67 [0.59-0.75]
score 1 (01%) \rightarrow 2.5 % [1.3-4.3]
score 2 (11%) \rightarrow 5.3 % [3.4-8.1]
score 3 (28%) \rightarrow 8.4 % [5-14]
score 4 (33%) \rightarrow 10.4 % [5-19]
score 5+ (27%) \rightarrow 12.3 % [6-23]

Simplicité

11 lettres = 11 items
dont anémie, chute, cancer

Gériatrie valide ++, précis +, simple \pm

HAAS-BLEDD

Chest 2010; 138: 1093-100
UK, ... et Lip

Cohorte rétrosp. 1 an (EHS 2003-2004)

FA, ≥ 18 ans (moy. 66 ans)
65% sous AVK

N=3.546 personne-années
53 hémorragies (9 ICraniennes)
 \sim 1.5 pour 100 p-an

Statistique C: 0.72 [0.50-0.80]
score 1 (x%) \rightarrow 1.02 % [0.4-1.6]
score 2 (x%) \rightarrow 1.88 % [0.8-2.9]
score 3 (x%) \rightarrow 3.74 % [0.8-6.7]
score 4 (x%) \rightarrow 8.7 % [0.0 -18]
score 5+ (x%) \rightarrow 12.5 % [... - ...]

Items +: Antiagrégant ou AINS +,
Items -: INR labile

valide \pm , précis \pm , simple \pm

Risque

hémorragique: HEMORR2HAGES

HEMORR ² HAGES Risk Factors	points
Hepatic (cirrhosis) or renal disease (eGFR<40)	1
Ethanol abuse	1
Malignancy	1
Older age (>75 yrs)	1
Reduced platelet count or function	1
Re-Bleeding risk (=previous bleed)	2
Hypertension (uncontrolled)	1
Anaemia	1
Genetic factors (CYT, ...)	1
Elevated risk of fall (fall, Tinetti, ...)	1
Stroke	1

HEMORR ² HAGES score	Bleeds per 100 pt-yrs (≈ annual % risk)
0	1.9
1	2.5
2	5.3
3	8.4
4	10.4
≥ 5	12.3

à pondérer (x 0.30) pour ne tenir compte que des évènements (saignement intracranien ou fatal) de sévérité "comparable" à celle d'un AVC par cardio-embolie



Chez les patients de 75 ans et plus,
dépister et confirmer la FA
calculer 2 scores :
si $CHADS^2 \geq (HEMORR^2HAGES - 1)$
→ proposer AC (intégration EBM)

No AC, <i>Stroke risk</i> by cardio-embolism %/ yr	No AC, score $CHADS^2$ X=
4.0	2
6.0	3
8.5	4
12.5	5
18.2	6

With AC, score $HEMORR^2HAGES$ Y=	<i>intra-cranial /fatal Bleeding</i> [total, including digestive] %/ yr
0	0.6 [1.9]
1	0.8 [2.5]
2	1.7 [5.3]
3	2.8 [8.4]
4	3.4 [10.4]
5 à 12	4.0 [12.3]



Chez les patients de 75 ans et plus,
dépister et confirmer la FA
calculer 2 scores :
si $CHADS^2 \geq (HEMORR^2HAGES - 1)$
→ proposer AC (intégration EBM)

No AC, <i>Stroke risk</i> by cardio-embolism %/ yr	No AC, score $CHADS^2$ X=
4.0	2
6.0	3
8.5	4
12.5	5
18.2	6

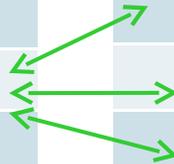
With AC, score $HEMORR^2HAGES$ Y=	<i>intra-cranial /fatal Bleeding</i> [total, including digestive] %/ yr
0	0.6 [1.9]
1	0.8 [2.5]
2	1.7 [5.3]
3	2.8 [8.4]
4	3.4 [10.4]
5 à 12	4.0 [12.3]



Chez les patients de 75 ans et plus,
dépister et confirmer la FA
calculer 2 scores :
si $CHADS^2 \geq (HEMORR^2HAGES - 1)$
→ proposer AC (intégration EBM)

No AC, <i>Stroke risk</i> by cardio-embolism %/ yr	No AC, score CHADS ² X=
4.0	2
6.0	3
8.5	4
12.5	5
18.2	6

With AC, score HEMORR ² HAGES Y=	<i>intra-cranial /fatal Bleeding</i> [total, including digestive] %/ yr
0	0.6 [1.9]
1	0.8 [2.5]
2	1.7 [5.3]
3	2.8 [8.4]
4	3.4 [10.4]
5 à 12	4.0 [12.3]



Conclusions



. PA avec Chads ≥ 2 + FA = AC

Sauf si HEMORRAGIES ≥ 5

C'est-à-dire en gériatrie essentiellement

- IRC modérée à sévère
- Atcdt hémorragie (UGD)
- Risque de chute
- Thrombopénie
- Néoplasie

PA + FA: faut il anticoaguler ?

Chez les patients de 75 ans et plus,

dépister et confirmer la FA

calculer 2 scores :

si $CHADS^2 \geq (HEMORR^2HAGES - 1)$

→ proposer AC (intégration EBM)

Guides à la prise de décision

Quel anticoagulant ?

NACO/ AVK/ (HBPM)

EBM

Contexte et pré-requis

- Efficacité incontestée des AVK
 - RR AVC de 59 % en prévention primaire
 - RR AVC de 68 % en prévention secondaire
 - RR mortalité globale de 25 %
 - Egalement efficace chez les > 75ans
- AAS
 - RR AVC de 20 % (contre placebo)
 - = RR mortalité

EBM

- Apixaban - Eliquis[®]
- Rivaroxaban - Xarelto[®]
- Dabigatran - Pradaxa[®]

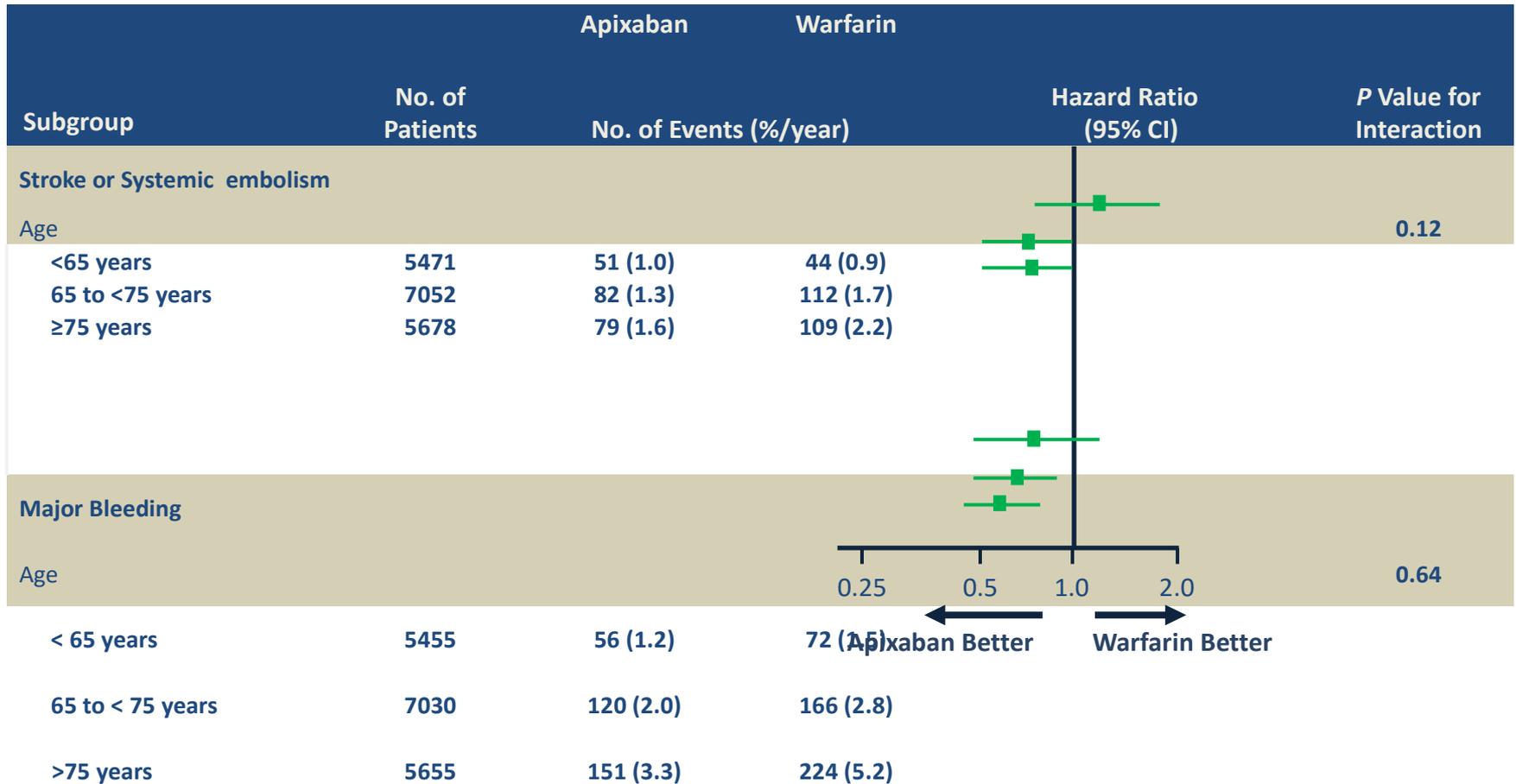
- Pas d'étude « Head to head »
 - Molécule vs. AVK
 - Etudes randomisées de « non-infériorité »

EBM: Apixaban

- ARISTOTLE
 - AVK - Eliquis 5mg 2x
 - AVK- Eliquis 2,5 mg 2x

- (AVEROES)
 - Eliquis 5mg 2x - ASA

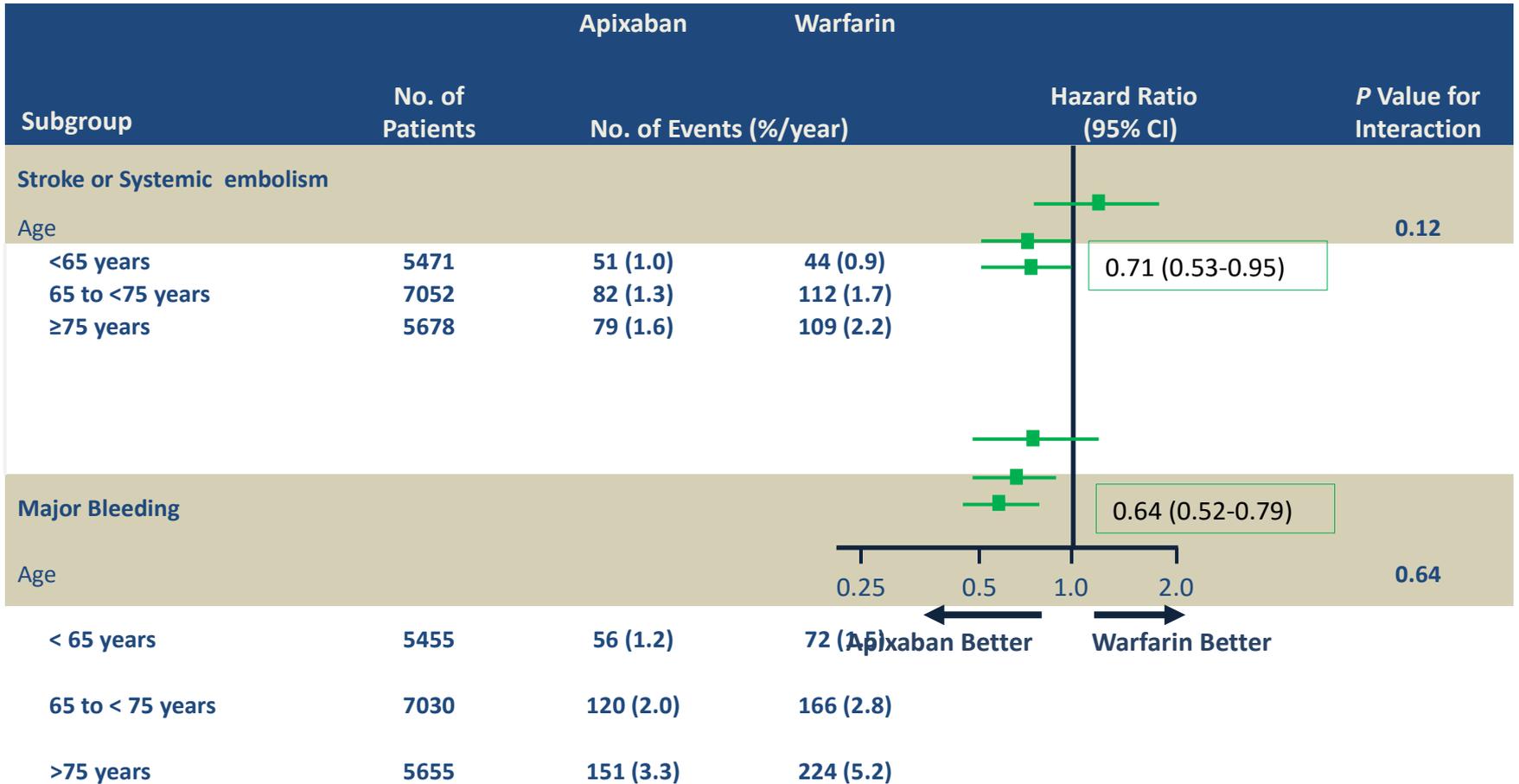
ARISTOTLE: In elderly patients (≥ 75 years) the primary efficacy and safety outcomes of apixaban vs. warfarin: **ce qui est montré**



CI, confidence interval

Adapted from Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

ARISTOTLE: In elderly patients (≥ 75 years) the primary efficacy and safety outcomes of apixaban vs. warfarin: **ce qui est publié**



CI, confidence interval

Adapted from Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.

ARISTOTLE: In elderly patients (≥ 75 years) the bleeding outcomes of apixaban vs. warfarin: **ce qui est publié**

	No. of Patients	Apixaban No. of events (%/year)	Warfarin No. of events (%/year)	HR (95% CI)	Interaction P value
Major Bleeding (n=18140)					
Age <65	5455	56 (1.17)	72 (1.51)	0.78 (0.55, 1.11)	0.63*
Age 65-<75	7030	120 (1.99)	166 (2.82)	0.71 (0.56, 0.89)	
Age ≥ 75	5655	151 (3.33)	224 (5.19)	0.64 (0.52, 0.79)	
All Bleeding (n=18140)					
Age <65	5455	570 (13.6)	746 (19.1)	0.73 (0.65, 0.81)	0.94*
Age 65-<75	7030	926 (17.9)	1196 (25.9)	0.70 (0.65, 0.77)	
Age ≥ 75	5655	860 (23.5)	1118 (33.7)	0.71 (0.65, 0.78)	
Intracranial Bleeding (n=18140)					
Age <65	5455	15 (0.31)	17 (0.35)	0.87 (0.43, 1.74)	0.20*
Age 65-<75	7030	17 (0.28)	48 (0.81)	0.35 (0.20, 0.60)	

*Interaction P-values are based on age as a continuous variable; HR, hazard ratio; CI, confidence interval
 Adapted from Halvorsen S et al. European Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehu046 Advance Access published February 20, 2014.

ARISTOTLE: CE QUI EST PUBLIE

Table 3 Primary outcomes in the elderly (≥ 75 years) in relation to renal function

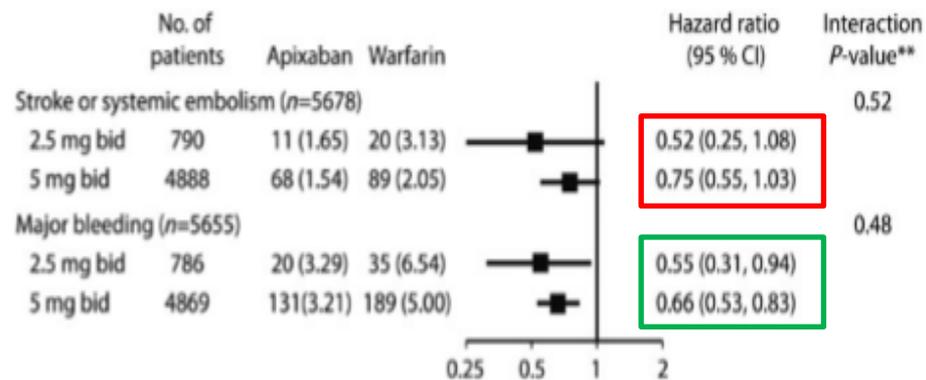
	No. of patients ≥ 75 years	Number of events (%/year)		Hazard ratio (95% CI)	Interaction P-value
		Apixaban	Warfarin		
Stroke/systemic embolism (Cockcroft–Gault eGFR mL/min)					0.4954
>80	597	8 (1.41)	11 (2.16)	0.65 (0.26, 1.62)	Effet de dilution ?
>50–80	2922	39 (1.45)	45 (1.70)	0.86 (0.56, 1.32)	
>30–50	1906	28 (1.74)	44 (2.69)	0.65 (0.40, 1.04)	
≤ 30	222	3 (1.70)	9 (5.57)	0.29 (0.08, 1.07)	
Major bleeding (Cockcroft–Gault eGFR mL/min)					0.1635
>80	596	11 (2.10)	15 (3.39)	0.60 (0.28, 1.32)	
>50–80	2912	85 (3.53)	104 (4.45)	0.79 (0.60, 1.06)	
>30–50	1898	47 (3.32)	87 (6.27)	0.53 (0.37, 0.76)	
≤ 30	221	7 (4.64)	17 (13.4)	0.35 (0.14, 0.86)	

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rates.
Interaction P-values are based on categorical eGFR.

Aristotle: 2,5 mg 2x ou PLACEBO

In patients ≥ 75 years administered a reduced apixaban dose 2.5 mg twice daily or placebo ($n = 790$), stroke, or systemic embolism occurred in 1.65% per year with apixaban and 3.13% per year with warfarin (HR 0.52, CI 0.25–1.08). For the 5 mg dose, the primary

ARISTOTLE: CE QUI EST PUBLIE



A reduced dose of 2.5 mg twice daily or placebo were administered to a total of 831 patients; 790 of these patients were ≥ 75 years.

** Interaction among treatment, age and dose based on randomized or treated population

Figure 3 The effect of apixaban vs. warfarin on stroke or systemic embolism and major bleeding in patients ≥ 75 years in relation to apixaban dose.

831 patients dont 790 de > 75 ans ont reçu 2.5 mg 2/ jour OU PLACEBO
Pas de donnée concernant leur fonction rénale à l'admission dans ces groupes

En résumé Apixaban

- 5 mg 2/jour chez les plus de 75 ans

Plus efficace que AVK

Moins de saignement que les AVK

- 2.5 mg 2/jour

Réserve concernant efficacité supérieure à l'AVK

Moins de risque de saignement (réserve: certains PA sous PLACEBO)

En résumé Apixaban

- 5 mg 2/jour chez les plus de 75 ans

Plus efficace que AVK

Moins de saignement que les AVK

**Données pharmacocinétiques
fournies récemment par la firme**

Contrôlé OK pour être écrasé

- dans l'eau

- ou dans compote de pommes,

- ou dans suspension dextrose pour
injection sur SNG

- 2.5 mg 2/jour

Réserve concernant efficacité supérieure à l'AVK

Moins de risque de saignement (réserve: certains PA sous PLACEBO)

EBM

- Apixaban - Eliquis[®]
- Rivaroxaban - Xarelto[®]
- Dabigatran - Pradaxa[®]

- Pas d'étude « Head to head »
 - Molécule vs. AVK

Rivaroxaban

- Xvert
 - Rivroxaban vs. AVK
 - 20 mg 1/J ou 15 mg 1/J (Cl Cr. entre 30 et 49 ml/min)
- FOX- sous groupe IRC
- Halperin- sous groupe OLD

Xvert : résultats

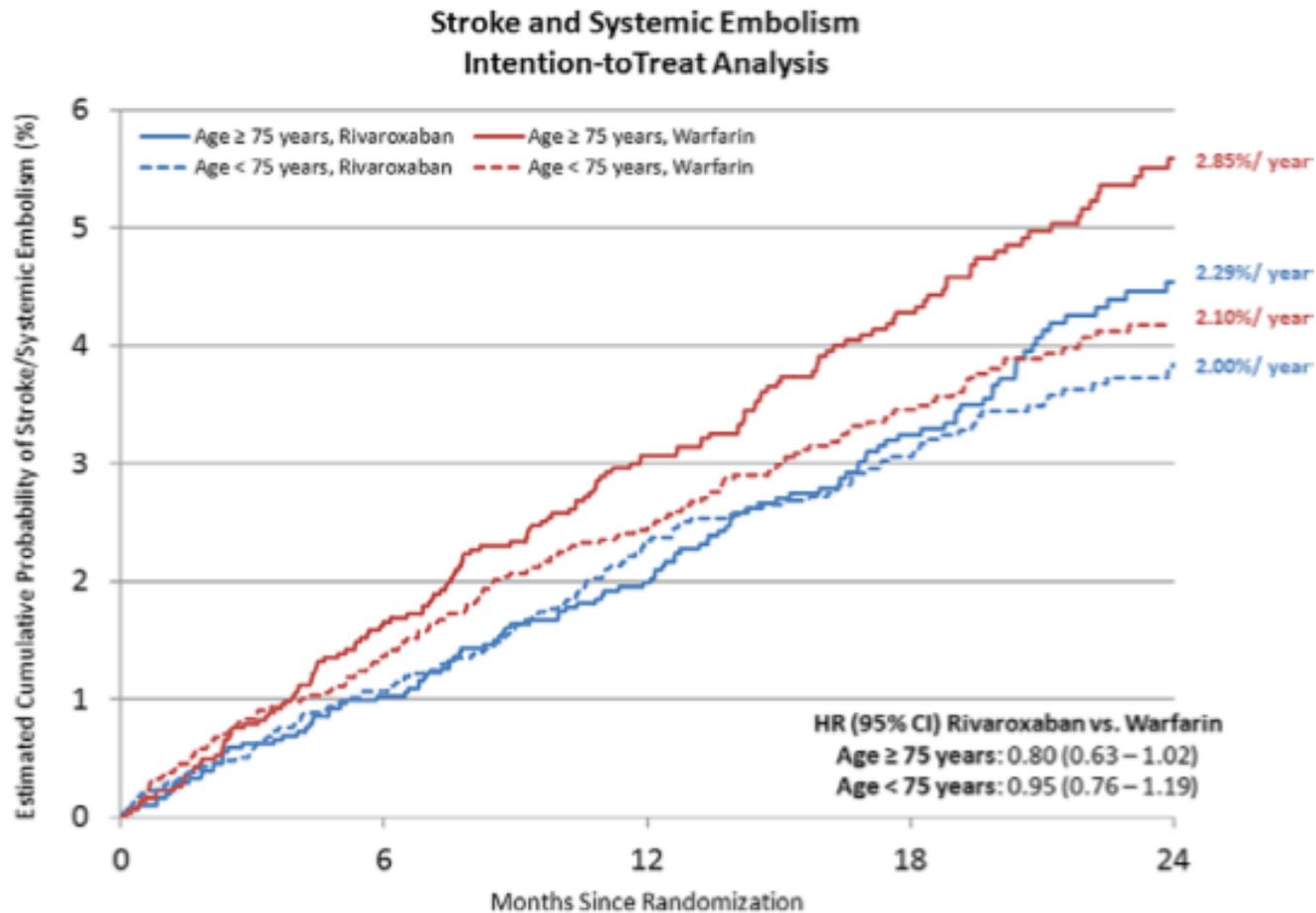
Table 2 Number of patients with outcome events

	Total by treatment			Early		Delayed	
	Rivaroxaban	VKA	RR (95% CI)	Rivaroxaban	VKA	Rivaroxaban	VKA
Efficacy, <i>n</i> (%) ^a	<i>n</i> = 978	<i>n</i> = 492		<i>n</i> = 567	<i>n</i> = 277	<i>n</i> = 411	<i>n</i> = 215
Primary end-point	5 (0.51)	5 (1.02)	0.50 (0.15–1.73)	4 (0.71)	3 (1.08)	1 (0.24)	2 (0.93)
Stroke	2 (0.20)	2 (0.41)		2 (0.35)	1 (0.36)	0	1 (0.47)
Haemorrhagic stroke	2 (0.20)	0		2 (0.35)	0	0	0
Ischaemic stroke	0	2 (0.41)		0	1 (0.36)	0	1 (0.47)
TIA	0	0		0	0	0	0
SE	0	1 (0.20)		0	1 (0.36)	0	0
MI	1 (0.10)	1 (0.20)		1 (0.18)	0	0	1 (0.47)
Cardiovascular death	4 (0.41)	2 (0.41)		3 (0.53)	2 (0.72)	1 (0.24)	0
All-cause death	5 (0.51)	3 (0.61)		3 (0.53)	3 (1.08)	2 (0.49)	0
Safety, <i>n</i> (%) ^b	<i>n</i> = 988	<i>n</i> = 499		<i>n</i> = 575	<i>n</i> = 284	<i>n</i> = 413	<i>n</i> = 215
Major bleeding	6 (0.61)	4 (0.80)	0.76 (0.21–2.67)	3 (0.52)	3 (1.06)	3 (0.73)	1 (0.47)
Fatal	1 (0.10)	2 (0.40)		1 (0.17)	2 (0.70)	0	0
Critical site	2 (0.20)	3 (0.60)		2 (0.35)	2 (0.70)	0	1 (0.47)
ICH	2 (0.20)	1 (0.20)		2 (0.35)	0	0	1 (0.47)
Hb decrease ≥ 2 g/dL	4 (0.40)	1 (0.20)		1 (0.17)	1 (0.35)	3 (0.73)	0
Transfusion ≥ 2 units RBCs or whole blood	3 (0.30)	1 (0.20)		1 (0.17)	1 (0.35)	2 (0.48)	0

Cumulative incidence risk for adjudicated outcomes from randomization up to the date of last study medication plus 2 days. Per protocol, study treatment was to be continued up to 42 days after cardioversion.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Hb, haemoglobin; ICH, intracranial haemorrhage; MI, myocardial infarction; N/A, not applicable; RBC, red blood cells; RR, risk ratio;

Halperin: sous-groupes OLD



Halperin: sous – groupe OLD

Table 3. Efficacy End Points According to Age Category and Treatment Allocation: Intention-to-Treat Population

Clinical End Point	Age ≥75 y			Age <75 y			Interaction <i>P</i> -Value
	Rivaroxaban (n=3082)*	Warfarin (n=3082)*	HR (95% CI) Rivaroxaban vs Warfarin	Rivaroxaban (n=3999)*	Warfarin (n=4008)*	HR (95% CI) Rivaroxaban vs Warfarin	
Principal efficacy end point (stroke and systemic embolism)	2.29	2.85	0.80 (0.63–1.02)	2.00	2.10	0.95 (0.76–1.19)	0.3131
Stroke, systemic embolism, vascular death	5.27	5.74	0.92 (0.78–1.087)	3.94	4.12	0.95 (0.81–1.12)	0.7441
Stoke, systemic embolism, MI, vascular death	6.07	6.68	0.91 (0.78–1.06)	4.61	4.89	0.94 (0.81–1.09)	0.7493
Stroke							
Ischemic	1.71	1.95	0.88 (0.67–1.16)	1.55	1.40	1.10 (0.84–1.44)	0.2448
Hemorrhagic	0.34	0.49	0.70 (0.39–1.25)	0.19	0.41	0.47 (0.25–0.89)	0.3651
Undetermined	0.09	0.16	0.55 (0.19–1.65)	0.19	0.12	1.56 (0.68–3.61)	0.1388

Halperin: sous – groupe OLD

Table 5. Bleeding Sites According to Age Category and Treatment Allocation

	Age ≥75 y			Age <75 y		
	Rivaroxaban (n=3111)*	Warfarin (n=3104)*	<i>P</i> Value	Rivaroxaban (n=4000)*	Warfarin (n=4021)*	<i>P</i> Value
Gastrointestinal (upper, lower, and rectal)	2.81	1.66	0.0002	1.41	0.94	0.0136
Intracranial	0.66	0.83	0.3531	0.37	0.68	0.0156
Intraparenchymal	0.41	0.49	0.5565	0.28	0.50	0.0441
Nontraumatic	0.34	0.47	0.3437	0.26	0.48	0.0402
Traumatic	0.06	0.02	0.3348	0.02	0.02	0.9947
Intraventricular	0.19	0.36	0.1288	0.06	0.20	0.0422
Subdural hematoma	0.23	0.32	0.4347	0.05	0.18	0.0343
Subarachnoid	0.11	0.19	0.2972	0.03	0.08	0.2836
Epidural hematoma	0.00	0.02	...	0.00	0.00	...
Macroscopic hematuria	0.32	0.19	0.2213	0.17	0.18	0.8687
Bleeding associated with noncardiac surgery	0.26	0.36	0.3575	0.11	0.14	0.6408
Intraocular/retinal	0.17	0.25	0.3811	0.14	0.18	0.5432
Intra-articular	0.21	0.28	0.5495	0.09	0.12	0.6094
Epistaxis	0.11	0.23	0.2292	0.11	0.05	0.2100

Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment

Keith A.A. Fox*, Jonathan P. Piccini, Daniel Wojdyla, Richard C. Becker, Jonathan L. Halperin, Christopher C. Nessel, John F. Paolini, Graeme J. Hankey, Kenneth W. Mahaffey, Manesh R. Patel, Daniel E. Singer, and Robert M. Califf

Methods and results

We randomized 14 264 patients with AF in a double-blind trial to rivaroxaban 20 mg/day [15 mg/day if creatinine clearance (CrCl) 30–49 mL/min] or dose-adjusted warfarin (target international normalized ratio 2.0–3.0). Compared with patients with CrCl >50 mL/min (mean age 73 years), the 2950 (20.7%) patients with CrCl 30–49 mL/min were older (79 years) and had higher event rates irrespective of study treatment. Among those with CrCl 30–49 mL/min, the primary endpoint of stroke or systemic embolism occurred in 2.32 per 100 patient-years with rivaroxaban 15 mg/day vs. 2.77 per 100 patient-years with warfarin [hazard ratio (HR) 0.84; 95% confidence interval (CI) 0.57–1.23] in the per-protocol population. Intention-to-treat analysis yielded similar results (HR 0.86; 95% CI 0.63–1.17) to the per-protocol results. Rates of the principal safety endpoint (major and clinically relevant non-major bleeding: 17.82 vs. 18.28 per 100 patient-years; $P = 0.76$) and intracranial bleeding (0.71 vs. 0.88 per 100 patient-years; $P = 0.54$) were similar with rivaroxaban or warfarin. Fatal bleeding (0.28 vs. 0.74% per 100 patient-years; $P = 0.047$) occurred less often with rivaroxaban.

Conclusion

Patients with AF and moderate renal insufficiency have higher rates of stroke and bleeding than those with normal renal function. There was no evidence of heterogeneity in treatment effect across dosing groups. Dose adjustment in ROCKET-AF yielded results consistent with the overall trial in comparison with dose-adjusted warfarin.

FOX: résultats

Table 2 Primary trial endpoint: stroke and non-CNS embolism in the per protocol population

Clinical endpoint	CrCl 30–49 mL/min			CrCl ≥ 50 mL/min			P-value for interaction
	Rivaroxaban 15 mg (n = 1474) ^a	Warfarin (n = 1476) ^a	Hazard ratio (95% CI), rivaroxaban vs. warfarin	Rivaroxaban 20 mg (n = 5637) ^a	Warfarin (n = 5640) ^a	Hazard ratio (95% CI), rivaroxaban vs. warfarin	
Principal efficacy endpoint (stroke and systemic embolism)	2.32	2.77	0.84 (0.57–1.23)	1.57	2.00	0.78 (0.63–0.98)	0.76
Stroke, systemic embolism, vascular death	4.64	4.83	0.96 (0.73–1.27)	2.76	3.32	0.83 (0.70–0.98)	0.38
Stroke, systemic embolism, MI, vascular death	5.58	6.54	0.85 (0.67–1.09)	3.55	4.16	0.85 (0.73–0.99)	0.98
Stroke							
Ischaemic	1.98	1.78	1.11 (0.71–1.73)	1.20	1.34	0.90 (0.69–1.16)	0.41
Haemorrhagic	0.29	0.52	0.56 (0.21–1.51)	0.26	0.42	0.62 (0.37–1.03)	0.88
Undetermined	0.05	0.09	0.51 (0.05–5.67)	0.07	0.10	0.68 (0.24–1.90)	0.84

^aEvent rates per 100 patient-years of follow-up.

FOX: résultats

Table 3 Bleeding rates by treatment group rivaroxaban vs. warfarin

Clinical endpoint	CrCl 30–49 mL/min			CrCl ≥ 50 mL/min			P-value for interaction
	Rivaroxaban 15 mg (n = 1474) ^a	Warfarin (n = 1476) ^a	Hazard ratio (95% CI), rivaroxaban vs. warfarin	Rivaroxaban 20 mg (n = 5637) ^a	Warfarin (n = 5640) ^a	Hazard ratio (95% CI), rivaroxaban vs. warfarin	
Primary safety endpoint	17.82	18.28	0.98 (0.84–1.14)	14.24	13.67	1.04 (0.96–1.13)	0.4496
Major bleeding	4.49	4.70	0.95 (0.72–1.26)	3.39	3.17	1.07 (0.91–1.26)	0.4800
Hb drop	3.76	3.28	1.14 (0.83–1.58)	2.54	2.03	1.25 (1.03–1.52)	0.6456
Transfusion	2.34	2.00	1.17 (0.77–1.76)	1.49	1.16	1.28 (0.99–1.65)	0.7066
Clinical organ	0.76	1.39	0.55 (0.30–1.00)	0.83	1.13	0.74 (0.55–0.99)	0.3866
Fatal bleeding	0.28	0.74	0.39 (0.15–0.99)	0.23	0.43	0.55 (0.32–0.93)	0.5302
Intracranial haemorrhage	0.71	0.88	0.81 (0.41–1.60)	0.44	0.71	0.62 (0.42–0.92)	0.5065

^aEvent rates per 100 patient-years of follow-up.

Résumé Rivaroxaban

- Xvert:
 - 1.500 PA , dose de 20 mg 1/ Jour
 - Pas plus efficace pas moins dangereux
- Halperin
 - 6.000 PA à 20 ou 15 mg / jour
 - Pas plus efficace que AVK
 - D'avantage de saignement G-I

EBM

- Apixaban - Eliquis[®]
- Rivaroxaban - Xarelto[®]
- Dabigatran - Pradaxa[®]

- Pas d'étude « Head to head »
 - Molécule vs. AVK

DABIGATRAN was associated with a lower risk of ischaemic stroke, ICH, intracerebral haemorrhage, and death compared with warfarin

	Incidence rate per 1000 person-years		Adjusted HR (95% CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Ischaemic stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67–0.96)
Intracranial haemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26–0.46)
Intracerebral haemorrhage	2.4	7.3	0.33 (0.24–0.47)
Mortality	32.6	37.8	0.86 (0.77–0.96)
Major haemorrhage	42.7	43.9	0.97 (0.88–1.07)
All hospitalized bleeds	59.3	58.8	1.00 (0.92–1.09)
Major GI bleeding	34.2	26.5	1.28 (1.14–1.44)
Acute MI	15.7	16.9	0.92 (0.78–1.08)

In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and

Dabigatran was associated with a lower risk of ischaemic stroke, ICH, intracerebral haemorrhage, and death compared with warfarin

	Incidence rate per 1000 person-years		Adjusted HR (95% CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Ischaemic stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67–0.96)
Intracranial haemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26–0.46)
Intracerebral haemorrhage	2.4	7.3	0.33 (0.24–0.47)
Mortality	32.6	37.8	0.86 (0.77–0.96)
Major haemorrhage	42.7	43.9	0.97 (0.88–1.07)
All hospitalized bleeds	59.3	58.8	1.00 (0.92–1.09)
Major GI bleeding	34.2	26.5	1.28 (1.14–1.44)
Acute MI	15.7	16.9	0.92 (0.78–1.08)

In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and

Dabigatran

- Critiques à l'étude RELy
 - Age moyen 71 ans
 - Pas de stratification en fonction de l'âge
 - Ni en fonction de l'IRC



Précaution générale concernant la molécule

Une majoration fulgurante de la biodisponibilité du produit lorsque la gel est percée ou ouverte

- A ne jamais ouvrir

EBM en bref

- Apixaban
 - 5 mg 2/jour
 - + efficace, + safe que AVK
 - 2,5 mg 2/ jour
 - efficacité sup (?), + safe (! Placebo)
- Rivaroxaban
 - 20 mg :
 - + efficace dans étude FOX seulement

Guides à la prise de décision

Quel anticoagulant ?

EBM

EHRA 2015

EHRA 2015

Table 1 Valvular indications and contraindications for NOAC therapy in AF patients

	Eligible	Contra-indicated
Mechanical prosthetic valve		✓
Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)		✓
Mild to moderate other native valvular disease	✓	
Severe aortic stenosis	✓ Limited data. Most will undergo intervention	
Bioprosthetic valve ^a	✓ (except for the first 3 months post-operatively)	
Mitral valve repair ^a	✓ (except for the first 3–6 months post-operatively)	
PTAV and TAVI	✓ (but no prospective data; may require combination with single or double antiplatelets: consider bleeding risk)	
Hypertrophic cardiomyopathy	✓ (but no prospective data)	

PTAV, percutaneous transluminal aortic valvuloplasty; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.

^aAmerican guidelines do not recommend NOAC in patients with biological heart valves or after valve repair.⁸

EHRA 2015

Table 8 Approved European labels for NOACs and their dosing in CKD

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose	80%	27% ⁵²⁻⁵⁵	50% ³⁶	35%
Bioavailability	3-7%	50%	62% ⁵¹	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose	4%	12-29% ⁵²⁻⁵⁵	37% ³⁶	33%
Approved for CrCl ≥ ...	≥ 30 mL/min	≥ 15 mL/min	≥ 15 mL/min	≥ 15 mL/min
Dosing recommendation	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 150 mg BID)	Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL: no adjustment (i.e. 5 mg BID) ^a	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 60 mg OD) ^b	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 20 mg OD)
Dosing if CKD	When CrCl 30-49 mL/min, 150 mg BID is possible (SmPC) but 110 mg BID should be considered (as per ESC guidelines) ⁵ Note: 75 mg BID approved in US only ^c : if CrCl 15-30 mL/min if CrCl 30-49 mL/min and other orange factor Table 6 (e.g. verapamil)	CrCl 15-29 mL/min: 2.5 mg BID If two-out-of-three: serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL, age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg: 2.5 mg BID	30 mg OD when CrCl 15-49 mL/min	15 mg OD when CrCl 15-49 mL/min
Not recommended if	CrCl < 30 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min

EHRA 2015

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60% ⁵⁸	No PK data ⁵	+40% ^{63, 64, 244}	Minor effect ⁵ (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect ²⁴⁵	No data yet	No effect	No effect ^{246, 247}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ⁵⁸	+40% ⁶⁰	No data yet	Minor effect [#] (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect [#] but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53% ²⁴⁸ & SMPC	No data yet	+77% ^{240, 249, 250} (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% ⁵⁸ (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{64, 249} (No dose reduction required by label)	Minor effect ^{***} (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)

EHRA: interactions de type + NACO

- Rouge : association contre-indiquée
 - Inhibiteur des HIV protéases
 - Tous les antimycotiques
 - Fluconazole en jaune pour le rivaroxaban
 - Pour les autres soit rouge soit pas de données
- En orange: réduire la dose de NACO
 - Dabigatran et veranamil

EHRA: interactions de type + NACO

- En jaune: OK mais réduction de dose si deux jaunes sont présents
 - Amiodarone avec TOUS les NACO
 - Diltiazem pour l'apixaban
 - Verapamil pour le rivaroxaban (pas de données pour apixaban) et orange avec dabigatran
 - Fluconazole et rivaroxaban
 - Cyclosporine, tacrolimus et Rivaroxaban

EHRA: interactions de type - NACO

- Brun: interactions menant à une augmentation des taux sériques de NACO
 - Rifampicine avec TOUS
 - Carbamazepine avec TOUS
 - Phenobarbital avec TOUS
 - Phénothène avec TOUS

Guides à la prise de décision

Quel anticoagulant ?

Avis d'experts: les sociétés
savantes

Avis des sociétés savantes

- European Society of Cardiology (ESC)
 - Chads2vasc ≥ 1 , AC
 - Naco dès que possible (hors edoxaban)
 - Efficacité similaire mais moins de risque de saignement
 - ! Fonction rénale et pas d'antidote possible
- SFGG et SFC suivent
- HAS

Avis des sociétés savantes

American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel

Medication Class and Medication	Creatinine Clearance, mL/min, at Which Action Required	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Cardiovascular or hemostasis					
Amiloride	<30	Increased potassium, and decreased sodium	Avoid	Moderate	Strong
Apixaban	<25	Increased risk of bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Dabigatran	<30	Increased risk of bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Edoxaban	30–50	Increased risk of bleeding	Reduce dose	Moderate	Strong
Enoxaparin	<30 or >95	Increased risk of bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Fondaparinux	<30	Increased risk of bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Rivaroxaban	30–50	Increased risk of bleeding	Reduce dose	Moderate	Strong

Avis des sociétés savantes

American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel

Medication Class and Medication	Creatinine Clearance, mL/min, at Which Action Required	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Cardiovascular or hemostasis					
Amiloride	<30	Increased potassium, and decreased sodium	Avoid	Moderate	Strong
Apixaban	<25	Increased risk of bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Dabigatran	<30	Increased risk of bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Edoxaban	30–50	Increased risk of bleeding	Reduce dose	Moderate	Strong
	<30 or >95		Avoid		
Enoxaparin	<30	Increased risk of bleeding	Reduce dose	Moderate	Strong
Fondaparinux	<30	Increased risk of bleeding	Avoid	Moderate	Strong
Rivaroxaban	30–50	Increased risk of bleeding	Reduce dose	Moderate	Strong

Dabigatran

When CrCl 30–49 mL/min, 150 mg BID is possible (SmPC) but 110 mg BID should be considered (as per ESC guidelines)⁵

Note: 75 mg BID approved in US only⁶:
if CrCl 15–30 mL/min
if CrCl 30–49 mL/min and other orange factor Table 6 (e.g. verapamil)

CrCl < 30 mL/min

Apixaban

CrCl 15–29 mL/min: 2.5 mg BID
If two-out-of-three: serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL, age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg: 2.5 mg BID

CrCl < 15 mL/min

30 mg OD
when CrCl 15–49 mL/min

CrCl < 15 mL/min

Rivaroxaban

15 mg OD
when CrCl 15–49 mL/min

CrCl < 15 mL/min

Avis des sociétés savantes

Consensus d'experts de la SFGG et de la SFC publié en 2013

- Pas de place pour antiagrégant seuls
- Evaluation gériatrique globale nécessaire
- Recommande également l'Hemorrage plutôt que le Hasbled
 - Chads2 ≥ 2 , ! Chads vasc qui pondère âge +, absolument calculer le risque de saignement
- Cl Créatinine > 50 ml/min : Apixaban 5 mg 2/ jour ou Rivaroxaban 20mg 1/jour
- Cl Créatine entre 29 et 50 ml/min : Rivaroxaban 15 mg/jour

Le point de vue du gériatre: FA

- Généralités et spécificité de la FA en gériatrie
- Guides à la prise de décision
 - Pour répondre à la question : PA + FA = AC ?
 - Quel anticoagulant ?
- **Attitude pratique en bref**

Le petit gériatre de poche

- Identifier la FA
 - Y penser
- Décider si une anticoagulation est nécessaire
 - Calculer les scores
 - Chads2 \geq 2 ET Score Chads 2 \geq Hemorragie -1
 - Intégrer le pronostic de vie
- Revoir le traitement en cours
 - Est-ce que l'antiagrégant en place est nécessaire ?
 - Est-ce que je peux réduire la « charge médicamenteuse » rénale et/ ou hépatique ?

Le petit gériatre de poche

- Identifier la FA
 - Y penser
- Décider si une anticoagulation est nécessaire
 - Calculer les scores
 - Intégrer le pronostic de vie
- Revoir le traitement en cours
 - Est-ce que l'antiagrégant en place est nécessaire ?
 - Est-ce que je peux réduire la « charge médicamenteuse » rénale et/ ou hépatique ?
 - Est-ce que certains médicaments C-I l'ajout d'un NACO?

Réduire le traitement est presque toujours possible

Le petit gériatre de poche

- Identifier la FA
 - Y penser
- Décider si une anticoagulation est nécessaire
 - Calculer les scores
 - Intégrer le pronostic de vie
- Revoir le traitement en cours
 - Est-ce que l'antiagrégant en place est nécessaire ?
 - Est-ce que je peux réduire la « charge médicamenteuse » rénale et/ ou hépatique ?
 - Est-ce que certains médicaments C-I l'ajout d'un NACO?
 - Réduire le traitement est presque toujours possible

La révision du traitement représente une occasion de parler de qualité de vie, d'espérance de vie, de souhaits personnels, de conviction

Cela requiert du temps et de la confiance

Le petit gériatre de poche

- Identifier la FA
 - Y penser
- Décider si une anticoagulation est nécessaire
 - Calculer les scores
 - Intégrer le pronostic
- Revoir le traitement
 - Est-ce que l'anticoagulation est nécessaire ?
 - Est-ce que je peux réduire la dose ? (fonction rénale et/ ou hépatique ?)
 - Est-ce que certains médicaments C-I l'ajout d'un NACO?

La version complète et mobile du petit gériatre de poche est également disponible dans le service de gériatrie le plus proche

Réduire le traitement est presque toujours possible Cela requiert du temps et de la confiance

Le petit gériatre de poche

- Revoir la Cl Créatinine des trois derniers bilans
 - Idéalement calculer la Cockroft
 - Le plus souvent GFR calculée sur base du MDRD
 - Si Cl Créatinine < 30 ml/min \rightarrow considérer un AVK
 - Si Cl. Créatinine entre 30 et 49 ml/min
 - Rivaroxaban 15 mg 1/jour
 - Idem AVK hormis moins de « fatal bleeding »

Le petit gériatre de poche

Confronter votre choix à la situation globale

- Maigreur ou perte de poids
 - Absolument considérer cl creat via Cockroft
 - ! Aux anti-Xa, AVK si hypoalbuminémie (<30)
- BPCO et fréquente utilisation des ATB
 - Déjà un médicament « jaune » en cours ?
- Cancer: préférer HBPM ou AVK
- Troubles cognitifs et chutes: TOUS sont dangereux

Le petit gériatre de poche

Confronter votre choix à la situation globale

- Maigreur ou perte de poids
 - Absolument considérer cl creat via Cockroft
 - ! Aux anti-Xa, AVK si hypoalbuminémie (<30)
- BPCO et fréquente utilisation des ATB
 - Déjà un médicament « jaune » en cours ?

- Cancer: préférer HBPM ou AVK



Hôpital de
Jour
Gériatrique

- Troubles cognitifs et chutes: TOUS sont dangereux

Le point de vue du gériatre

L'antiaggrégation

L'usage des statines

Le point de vue du gériatre

Les antiagrégants

L'usage des statines

Les antiagrégants

- Pas de place en prévention primaire en G
 - Critères de Beers: pas de preuve d'efficacité au regard des risques en prévention primaire > 80 ans.
- Si SCA: indication d'une double antiagrégation
 - Pas d'indication en cas d'AVC ischémique ni si artériopathie périph (vu risque de saignement IC et digestif majeur)
- Monothérapie à plus d'un an du dernier évènement ischémique

Les antiagrégants

- Si FA nécessitant AC et coronaropathie ischémique stable depuis un an: que faire ?
 - «Aspirine à vie et maladie coronarienne stable avec indication d'une anticoagulation; est ce bien raisonnable? » K Lister et M Louis Simonet, Revue Med Suisse, 2015

Trois études nationales (US, F, Dk) prospectives observationnelles: AVK+ASA vs. AVK

- Pas d'intérêt pour prévenir accidents cardio-vasculaires ischémiques mais saignement +
 - Etudes ORBIT-AF (n=7347): HR de saignement en cas de bi-thérapie 1,53 (Ci:1,2-1,97)
 - Etude CORONOR (n=4184): HR 7,3 (Ci:3,91-13,64)
 - Etude danoise (n=8700): HR 1,5 (Ci1,23-1,82)
- AVK pourraient suffirent
 - Mais en cas de stent « actif », pas de preuve disponible que pas de majoration des risques de thrombose du stent

Spindler et al., Circulation, 2013

Hamon et al., Journal of American College of Cardiology, 2014

Lamberts et al., Circulation, 2014

Les antiagrégants: Recommandations d'experts

- Prévention primaire: rien
- SCA < 1 an: AAS et clopidogrel
- Prévention secondaire stable > 1an: AAS ou clopidogrel
- FA et maladie coronaire stable sans ou avec stent « nu »: AC seul (pas d'EBM avec NACO, pas d'EBM avec stent « actif »)

Consensus d'experts SFGG et SFC, Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2013

Remy et al, Revue Médicale Suisse, 2013

Lister et Louis Simonet, Revue Médicale Suisse, 2015

- Coronarien instable et FA avec ou sans stent.

Les antiagrégants: Recommandations d'experts

- Prévention primaire: rien
- SCA<1 an: AAS et clopidogrel
- Prévention secondaire stable > 1an: AAS ou clopidogrel
- FA et maladie coronaire stable sans ou avec stent « nu »: AC seul (pas d'EBM avec NACO, pas d'EBM avec stent « actif »)

Coronarien instable et FA avec ou sans stent:

- AC + AAS et clopidogrel durant 4 semaines
- Puis AC + AAS ou clopidogrel jusqu'à 12 mois
- Puis AC seul

Discussion des risques
entre professionnels

Le point de vue du gériatre

Les antiagrégants

L'usage des statines

EBM

Les statines: prévention primaire

Caractéristiques des études incluant des patients > 65 ans	Intervention	Age intervalle (moyenne)	Nombre de patients	Critères d'inclusion/ type de prévention	Durée de suivi (moyenne)	LDL initial (mmol/l)	LDL atteint (% de baisse)	Risque relatif (IC 95%) pour les événements CV ^b	Réduction du risque absolu pour les événements CV ^b
PROSPER (2002) ¹⁷	Pravastatine 40 mg vs placebo	70-82 (75,3)	5804	Prévention primaire ou maladie vasculaire ^d	3,2 ans	3,8	2,5 (-34%)	0,85 (0,74-0,97)	2,1%
ASCOT-LLA (2003) ¹⁶	Atorvastatine 10 mg vs placebo	40-79 (63,15)	10305	Prévention primaire, patients avec HTA et 3 autres FRCV ^d	3,3 ans	3,4	2,32 (-31%)	Total: 0,79 (0,69-0,9) > 60 ans: 0,64 (0,47-0,86)	1,07%
CARDS (2004) ³⁵	Atorvastatine 10 mg vs placebo	65-75 (69)	1129 ^a	Diabétiques en prévention primaire ^d	3,9 ans	3,06	1,8 (-41%)	0,62 (0,42-0,92)	3,9%
JUPITER (2009) ⁷	Rosuvastatine 20 mg vs placebo	60-71 (66)	15548	Prévention primaire avec LDL < 3,4 mmol/l	Max 5 ans (médiane 1,9 an)	2,8	1,42 (-49%)	0,45 (0,34-0,6)	1,22%
SEAS (2008) ^{e, 34}	Simvastatine 40 mg + Ezétimibe 10 mg vs placebo	47-78 (67,4)	1873	Prévention primaire en présence d'une sténose aortique modérée/ sévère	4,35 ans	3,63	1,7 (-53,8%)	0,96 (0,83-1,12)	NA

- RR c-v de 55 à 62%, - 20% de mortalité, - R absolu de 1,22 %

Le NNT de 120 pendant 1,9 ans

Pas d'analyse de sous-groupe selon l'âge et effet + groupe uniquement dans le groupe à haut risque

Les statines: prévention primaire

Prévention primaire									
AFCAPS/ TexCAPS (1998)¹⁵	Lovastatine 20-40 mg vs placebo	45-73 (58)	6605	Prévention primaire	5,2 ans	3,89	2,96 (-25%)	0,63 (0,5-0,79)	3,9%
PROSPER (2002)¹⁷	Pravastatine 40 mg vs placebo	70-82 (75,3)	5804	Prévention primaire ou maladie vasculaire ^d	3,2 ans	3,8	2,5 (-34%)	0,85 (0,74-0,97)	2,1%
ASCOT-LLA (2003)¹⁶	Atorvastatine 10 mg vs placebo	40-79 (63,15)	10305	Prévention primaire, patients avec HTA et 3 autres FRCV ^d	3,3 ans	3,4	2,32 (-31%)	Total: 0,79 (0,69-0,9) > 60 ans: 0,64 (0,47-0,86)	1,07%
CARDS (2004)³⁵	Atorvastatine 10 mg vs placebo	65-75 (69)	1129 ^a	Diabétiques en prévention primaire ^d	3,9 ans	3,06	1,8 (-41%)	0,62 (0,42-0,92)	3,9%
JUPITER (2009)⁷	Rosuvastatine 20 mg vs placebo	60-71 (66)	15548	Prévention primaire avec LDL < 3,4 mmol/l	Max 5 ans (médiane 1,9 an)	2,8	1,42 (-49%)	0,45 (0,34-0,6)	1,22%
SEAS (2008)^{e, 34}	Simvastatine 40 mg + Ezétimibe 10 mg vs placebo	47-78 (67,4)	1873	Prévention primaire en présence d'une sténose aortique modérée/ sévère	4,35 ans	3,63	1,7 (-53,8%)	0,96 (0,83-1,12)	NA

Après 3,2 ans, Sans réduction mortalité
Non significatif en prévention primaire, n=3254

Les statines: prévention secondaire

Tableau 1. Résumé des études sur les hypolipémiants ayant inclus un grand nombre de patients > 65 ans

Carac-téristiques des études incluant des patients > 65 ans	Intervention	Age intervalle (moyenne)	Nombre de patients	Critères d'inclusion/ type de prévention	Durée de suivi (moyenne)	LDL initial (mmol/l)	LDL atteint (% de baisse)	Risque relatif (IC 95%) pour les événements CV ^b	Réduction du risque absolu pour les événements CV ^b
Prévention secondaire									
4S (1994)^{8,9}	Simvastatine 20-40 mg vs placebo	65-70 (67)	1021 ^a	Angor/infarctus	5,4 ans	4,85	2,9 (-39,4%)	0,66 (0,55-0,81)	13,3%
CARE (1997)¹⁰	Pravastatine 40 mg vs placebo	65-75 (69)	1283 ^a	Infarctus récent	5 ans	3,6	2,56 (-29%)	0,68 (0,64-0,85)	6,7%
LIPID (1998)¹¹	Pravastatine 40 mg vs placebo	65-75 (NA)	3514 ^a	Maladie coronarienne	6 ans	3,9	3 (-28%)	0,74 (0,6-0,91)	3,3%
HPS (2002)¹²	Simvastatine 40 mg vs placebo	40-80 ^c (NA)	5963	Maladies CV ou diabète, 15% en prévention primaire	4,8 ans	3,2	2,3 (-28%)	0,76 (0,7-0,87)	3,1% ^c
TNT (2005)^{36,37}	Atorvastatine 80 mg vs 10 mg	65-75 (69,9)	3809 ^a	Maladie coronarienne stable	4,9 ans	2,5	80 mg: 1,9 (-24%) 10 mg: 2,5	0,81 (0,67-0,98)	2,3%
SAGE (2007)¹³	Pravastatine 40 mg, Atorvastatine 80 mg	65-85 (72,5)	893	Maladie coronarienne	1 an	3,8	Pravastatine 2,6 (-32%) Atorvastatine 1,71 (-55%)	0,71 (0,46-1,09)	2,9%

Les statines: prévention secondaire

Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors in Older Persons with Acute Myocardial Infarction: Evidence for an Age–Statin Interaction

JoAnne Micala Foody, MD,^{‡§||¶} Saif S. Rathore, MPH,* Deron Galusha, MS, MS,[‡] Frederick A. Masoudi, MD, MSPH,^{||***††} Edward P. Havranek, MD,^{||***††} Martha J. Radford, MD,*[‡] and Harlan M. Krumholz, MD*^{‡‡||¶}*

OBJECTIVES: To characterize the relationship between hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) and outcomes in older persons with acute myocardial infarction (AMI).

RESULTS: Of 23,013 patients with AMI assessed, 5,513 (24.0%) were receiving a statin at discharge. Nearly 40% of eligible patients (n = 8,452) were aged 80 and older, of whom 1,310 (15.5%) were receiving a statin at discharge. In a multivariable model taking into account demographic, clinical, physician and hospital characteristics, and propensity score, discharge statin therapy was associated with significantly lower 3-year mortality (hazard ratio (HR) = 0.89 (95% confidence interval (CI) = 0.83–0.96)). In an analysis stratified by age, discharge statins were associated with lower mortality in patients younger than 80 (HR = 0.84, 95% CI = 0.76–0.92) but not in those aged 80 and older (HR = 0.97, 95% CI = 0.87–1.09).

PROSPER, 2002

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

P: n= 5.804, âge moyen de 75 ans, ♀ 51%

I/C: pravastatine 40 vs. placebo, durant 3.2 ans

○ IM ΔVC +CV

	Placebo (n, %) (n=2913)	Pravastatin (n, %) (n=2891)	Hazard ratio (95% CI)	p*
Primary endpoint				
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction or fatal or non-fatal stroke	473 (16.2)	408 (14.1)	0.85 (0.74–0.97)	0.014
Secondary endpoints				
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction	356 (12.2)	292 (10.1)	0.81 (0.69–0.94)	0.006
Fatal or non-fatal stroke	131 (4.5)	135 (4.7)	1.03 (0.81–1.31)	0.81
Other outcomes				
Non-fatal myocardial infarction	254 (8.7)	222 (7.7)	0.86 (0.72–1.03)	0.10
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction (excluding silent and unrecognised events)	246 (8.4)	193 (6.7)	0.77 (0.64–0.93)	0.007
Non-fatal stroke	119 (4.1)	116 (4.0)	0.98 (0.76–1.26)	0.85
Transient ischaemic attack	102 (3.5)	77 (2.7)	0.75 (0.55–1.00)	0.051
Percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass graft	48 (1.6)	39 (1.3)	0.82 (0.54–1.26)	0.36
Peripheral arterial surgery/angioplasty	45 (1.5)	35 (1.2)	0.78 (0.50–1.21)	0.27
All cardiovascular events†	523 (18.0)	454 (15.7)	0.85 (0.75–0.97)	0.012
Fatal or non-fatal stroke or transient ischaemic attack	212 (7.3)	204 (7.1)	0.96 (0.79–1.16)	0.64
Heart failure hospitalisation	122 (4.2)	112 (3.9)	0.91 (0.71–1.18)	0.49
Deaths				
Coronary heart disease	122 (4.2)	94 (3.3)	0.76 (0.58–0.99)	0.043
Stroke	14 (0.5)	22 (0.8)	1.57 (0.80–3.08)	0.19
Vascular	157 (5.4)	135 (4.7)	0.85 (0.67–1.07)	0.16
Non-vascular	149 (5.1)	163 (5.6)	1.11 (0.89–1.38)	0.38
Cancer	91 (3.1)	115 (4.0)	1.28 (0.97–1.68)	0.082
Trauma or suicide	7 (0.2)	2 (0.1)	N/A	N/A
All causes	306 (10.5)	298 (10.3)	0.97 (0.83–1.14)	0.74

PROSPER, 2002

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

P: n= 5.804, âge moyen de 75 ans, ♀ 51%

I/C: pravastatine 40 vs. placebo, durant 3.2 ans

○ IM ΔVC +CV

	Placebo (n, %) (n=2913)	Pravastatin (n, %) (n=2891)	Hazard ratio (95% CI)	p*
Primary endpoint				
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction or fatal or non-fatal stroke	473 (16.2)	408 (14.1)	0.85 (0.74–0.97)	0.014
Secondary endpoints				
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction	356 (12.2)	292 (10.1)	0.81 (0.69–0.94)	0.006
Fatal or non-fatal stroke			1.03 (0.81–1.31)	0.81
Other outcomes				
Non-fatal myocardial infarction			0.86 (0.72–1.03)	0.10
Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction (excluding silent and unrecognised events)			0.77 (0.64–0.93)	0.007
Non-fatal stroke	119 (4.1)	116 (4.0)	0.98 (0.76–1.26)	0.85
Transient ischaemic attack	102 (3.5)	77 (2.7)	0.75 (0.55–1.00)	0.051
Percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass graft	48 (1.6)	39 (1.3)	0.82 (0.54–1.26)	0.36
Peripheral arterial surgery/angioplasty	45 (1.5)	35 (1.2)	0.78 (0.50–1.21)	0.27
All cardiovascular events†	523 (18.0)	454 (15.7)	0.85 (0.75–0.97)	0.012
Fatal or non-fatal stroke or transient ischaemic attack	212 (7.3)	204 (7.1)	0.96 (0.79–1.16)	0.64
Heart failure hospitalisation	122 (4.2)	112 (3.9)	0.91 (0.71–1.18)	0.49
Deaths				
Coronary heart disease	122 (4.2)	94 (3.3)	0.76 (0.58–0.99)	0.043
Stroke	14 (0.5)	22 (0.8)	1.57 (0.80–3.08)	0.19
Vascular	157 (5.4)	135 (4.7)	0.85 (0.67–1.07)	0.16
Non-vascular	149 (5.1)	163 (5.6)	1.11 (0.89–1.38)	0.38
Cancer	91 (3.1)	115 (4.0)	1.28 (0.97–1.68)	0.082
Trauma or suicide	7 (0.2)	2 (0.1)	N/A	N/A
All causes	306 (10.5)	298 (10.3)	0.97 (0.83–1.14)	0.74

SAUF QUE PATIENTS AVEC
OU SANS ATCDTS C-V

PROSPER, 2002

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

	Placebo		Pravastatin		Hazard ratio (95% CI)	p*
	Total number	Number with event (%)	Total number	Number with event (%)		
Previous vascular disease†						
No	1654	200 (12.1)	1585	181 (11.4)	0.94 (0.77–1.15)	0.19
Yes	1259	273 (21.7)	1306	227 (17.4)	0.78 (0.66–0.93)	
Sex						
Female	1505	194 (12.9)	1495	186 (12.4)	0.96 (0.79–1.18)	0.13
Male	1408	279 (19.8)	1396	222 (15.9)	0.77 (0.65–0.92)	
LDL cholesterol (mmol/L)						
<3.41	978	158 (16.2)	972	137 (14.1)	0.88 (0.80–1.10)	0.69
3.41–4.11	1000	173 (17.3)	956	153 (16.0)	0.88 (0.70–1.10)	
>4.11	935	142 (15.2)	963	118 (12.3)	0.77 (0.60–0.98)	
HDL cholesterol (mmol/L)						
<1.11	1035	200 (19.3)	1016	132 (13.0)	0.64 (0.52–0.80)	0.0069
1.11–1.37	925	162 (17.5)	926	155 (16.7)	0.93 (0.75–1.16)	
>1.37	953	111 (11.6)	949	121 (12.8)	1.09 (0.84–1.41)	
Current smoker						
No	2108	348 (16.5)	2138	293 (13.7)	0.81 (0.69–0.95)	0.30
Yes	805	125 (15.5)	753	115 (15.3)	0.96 (0.74–1.24)	
History of hypertension						
No	1120	190 (17.0)	1092	162 (14.8)	0.85 (0.69–1.05)	0.91
Yes	1793	283 (15.8)	1799	246 (13.7)	0.84 (0.71–1.00)	
History of diabetes						
No	2593	414 (16.0)	2588	338 (13.1)	0.79 (0.69–0.91)	0.015
Yes	320	59 (18.4)	303	70 (23.1)	1.27 (0.90–1.80)	

Les statines: prévention secondaire

PROSPER Study , Circulation, 2015

PA > 65 ans, n=77.000, sans statine avant premier stroke

Randomisée en statine vs pas de statine à la sortie de l'hôpital

Table 2. Statin Therapy and 2-Year Clinical Outcomes After Ischemic Stroke Discharge

Outcome	Statin (n=54,991)	No Statin (n=22,477)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR* (95% CI)	P Value
MACEs, %	48.9	57.9	0.78 (0.76–0.80)	0.91 (0.87–0.94)	<0.001
All-cause mortality, %	27.8	39.6	0.64 (0.61–0.66)	0.84 (0.80–0.88)	<0.001
All-cause readmission, %	59.7	64.0	0.84 (0.81–0.86)	0.93 (0.90–0.96)	<0.001
Recurrent ischemic stroke readmission, %	9.7	9.5	0.95 (0.89–1.02)	0.99 (0.91–1.08)	0.80
Hemorrhagic stroke readmission, %	0.9	1.0	0.89 (0.72–1.12)	0.94 (0.72–1.23)	0.56
Cardiovascular readmission, %	31.0	31.6	0.91 (0.88–0.95)	0.96 (0.91–1.00)	0.02
			Unadjusted Difference (99% CI)	Weighted Difference (99% CI)	
Home-time days, mean (SD)†	543.7 (255.3)	474.6 (284.8)	70.8 (64.5–77.1)	27.5 (20.7–34.3)	<0.001

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; and MACE, major adverse cardiac event.

*Adjusted for age, race, sex, comorbidities (smoking, previous stroke or transient ischemic attack, peripheral vascular disease, hypertension, diabetes mellitus, previous myocardial infarction/coronary artery disease, carotid stenosis, atrial fibrillation, dyslipidemia), mode of transport, National Institutes of Health Stroke Scale, low-density lipoprotein cholesterol, hospital characteristics (bed size, teaching status, rural location, primary stroke center certification, stroke admission volume), and study year.

†Home-time days are weighted by proportion of follow-up.

PROSPER, 2002

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

	Placebo		Pravastatin		Hazard ratio (95% CI)	p*
	Total number	Number with event (%)	Total number	Number with event (%)		
Previous vascular disease†						
No	1654	200 (12.1)	1585	181 (11.4)	0.94 (0.77-1.15)	0.19
Yes	1259	273 (21.7)	1306	227 (17.4)	0.78 (0.66-0.93)	
Sex						
Female	1505	194 (12.9)	1495	186 (12.4)	0.96 (0.79-1.18)	0.13
Male	1408	279 (19.8)	1396	222 (15.9)	0.77 (0.65-0.92)	
LDL cholesterol (mmol/L)						
<3.41	978	158 (16.2)	972	137 (14.1)	0.88 (0.80-1.10)	0.69
3.41-4.11	1000	173 (17.3)	956	153 (16.0)	0.88 (0.70-1.10)	
>4.11	935	142 (15.2)	963	118 (12.3)	0.77 (0.60-0.98)	
HDL cholesterol (mmol/L)						
<1.11	1035	200 (19.3)	1016	132 (13.0)	0.64 (0.52-0.80)	0.0069
1.11-1.37	925	162 (17.5)	926	155 (16.7)	0.93 (0.75-1.16)	
>1.37	953	111 (11.6)	949	121 (12.8)	1.09 (0.84-1.41)	
Current smoker						
No	2108	348 (16.5)	2138	293 (13.7)	0.81 (0.69-0.95)	0.30
Yes	805	125 (15.5)	753	115 (15.3)	0.96 (0.74-1.24)	
History of hypertension						
No	1120	190 (17.0)	1092	162 (14.8)	0.85 (0.69-1.05)	0.91
Yes	1793	283 (15.8)	1799	246 (13.7)	0.84 (0.71-1.00)	
History of diabetes						
No	2593	414 (16.0)	2588	338 (13.1)	0.79 (0.69-0.91)	0.015
Yes	320	59 (18.4)	303	70 (23.1)	1.27 (0.90-1.80)	

L'usage des statines en gériatrie

Pas de place en prévention primaire

EBM existante mais non favorable

Beers criteria

Statine justifiée par EBM en prévention secondaire

Sous réserve d'une espérance de vie suffisante

Beers et Stop and Start (< 85 ans)

Les fibrates et l'ézetimibe sont à envisager en seconde ligne