

Les concepts clés de la réduction du risque des événements vasculaires chez la personne âgée

# Traitement anti-thrombotique après un syndrome coronarien aigu

Le vieillissement de la population est associé à une augmentation du nombre de sujets à risque d'événements vasculaires ayant besoin d'un traitement antiplaquettaire (1). Chez les plus de 65 ans, la prévalence des maladies cardiovasculaires est évaluée à 25% chez les hommes et 15% chez les femmes en Suisse (2). Le syndrome coronarien aigu (SCA) est une pathologie fréquente avec l'âge nécessitant un traitement antiplaquettaire souvent en combinaison avec un traitement anti-coagulant en cas de fibrillation auriculaire (3).

Le seuil de 75 ans est considéré par convention pour définir la personne âgée («elderly» en anglais) dans les études ou les recommandations cliniques (4). Par contre, les personnes âgées sont sous-représentées dans les études cliniques, et l'évidence vient essentiellement d'analyse de sous-groupe montrant un bénéfice des traitements anti-thrombotiques. Au vu du risque absolu plus élevé d'événements, les personnes âgées ont une réduction du risque avec les traitements antiplaquetitaires, mais au détriment d'un risque hémorragique accru. La fragilité et la réduction de la fonction rénale sont des facteurs qui rajoutent une complexité à l'adaptation des dosages médicamenteux en plus des interactions médicamenteuses (5).

## Intégrer l'âge dans l'évaluation du risque ischémique et hémorragique

La question clé de la prise en charge du syndrome coronarien aigu (SCA) est de peser les pour et les contres d'une prescription d'un traitement antithrombotique, car la survenue d'une complication hémorragique est associée avec un risque accru de mortalité (6). Des scores cliniques existent comme le HAS-BLED (Hypertension, altération de la fonction rénale ou hépatique, accident vasculaire cérébral (AVC), antécédent d'hémorragie, INR labile, personne âgée et utilisation de drogues et alcool) pour le risque hémorragique et le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (insuffisance cardiaque, hypertension, âge ≥65 ans, diabète, antécédent d'AVC, maladie vasculaire et le sexe femme) pour le risque thrombo-embolique (7). Vu que l'âge participe au risque hémorragique et thrombo-embolique, le bénéfice des traitements anti-thrombotiques est plus marqué chez des groupes à risque de complications (par ex : HAS-BLED ≥ 3, notamment l'âge ≥ 65 ans) (7). L'insuffisance rénale chronique ou des épisodes de stress aigu, comme par exemple une pneumonie ou une décompensation cardiaque, peuvent augmenter le risque de complication, d'interactions médicamenteuses et de toxicité (8). Des troubles de l'hémostase, de l'aggrégation plaquettaire, de la fonction endothéliale, de l'inflammation vasculaire et la diminution de la fonction hépatique sont des facteurs qui contribuent à la variabilité de la réponse inter-individuelle des traitements augmentant le risque de toxicité et diminuant la fenêtre thérapeutique (9).



**Dr Baris Gencer**  
Genève



**Pr François Mach**  
Genève

## Aspirine – antiagrégant plaquettaire

Une méta-analyse de 7 études comparant l'aspirine à petite dose (100 mg) au placebo en prévention primaire et de 16 études en prévention secondaires ont montré une sous-représentation des patients âgés dans les études cliniques (seulement 7% de patients ≥ 70 ans) (10). En prévention primaire, la réduction du risque d'événements de 12% était similaire entre les patients de plus et de moins de 65 ans, par contre la réduction du risque absolu était trois fois plus importante (16 vs 5 événements évités pour 10 000 patients traités pendant un an) surtout en prévention secondaire (10). La prise d'aspirine était associée à un risque hémorragique 2-3 fois supérieur chez la personne âgée, notamment l'hémorragie digestive en cas de prise d'AINS (11). L'aspirine à petite dose est recommandée chez les personnes âgées atteintes d'une pathologie vasculaire sauf contre-indications. En prévention primaire, l'évaluation du rapport risque-bénéfice est encore incertaine, bien que d'autres aspects comme la réduction du cancer colique parlent en faveur d'une prise à long terme (12).

## Les inhibiteurs du récepteur au P2Y12

### Clopidogrel

Le traitement de clopidogrel (75 mg par jour) est recommandé après un SCA ou après une intervention percutanée élective pendant une année en plus de l'aspirine (4, 13). La double anti-aggrégation après SCA est associée avec une réduction relative des événements cardiovasculaires (décès, infarctus et AVC) de 20% comparée à l'aspirine seule chez les personnes de plus de 65 ans, mais avec un risque relatif accru d'hémorragie majeure de 38% (14).

### Prasugrel

Le prasugrel (10 mg par jour) comparé au clopidogrel a montré une réduction relative des événements cardiovasculaires de 19% (25% pour les patients de plus de 65 ans et de 6% pour les patients de plus de 75 ans) (15). A vu du risque hémorragique particulièrement élevé

chez les patients de plus de 75 ans et ceux avec un antécédent d'AVC, les guidelines ne recommandent pas le prasugrel pour les patients de plus de 75 ans, tandis que l'agence de régulation américaine pour les médicaments recommande une adaptation du dosage à 5 mg par jour pour les plus de 75 ans au vu de la diminution du risque hémorragique sans une perte de l'efficacité clinique (4, 16).

### Ticagrelor

Le ticagrelor (90 mg deux fois par jour) comparé au clopidogrel a montré une diminution de la mortalité totale (9.8% vs. 12.4%) chez les plus de 75 ans avec cependant une augmentation du risque hémorragique de 25% sans un effet significatif de l'âge (17). Le ticagrelor est recommandé après un syndrome coronarien aigu en l'absence contre-indications (antécédent d'hémorragie intracrânienne ou de saignement actif) et son utilisation nécessite une précaution chez les patients avec une maladie du sinus et ceux avec une pathologie pulmonaire obstructive au vu des effets secondaires de type dyspnée et de bloc de la conduction sino-atriale (4, 13).

### Stratégies pour prévenir les complications

Au vu du risque saignement et de l'impact des complications du traitement antithrombotique sur la survie, il est essentiel de considérer des mesures pour prévenir les événements hémorragiques. La Table 1 résume les différentes stratégies (18).

Après un SCA indépendamment du traitement de revascularisation, une double anti-agrégation est recommandée pendant une année (4, 19). Le risque hémorragique est augmenté avec le prasugrel ou le ticagrelor en comparaison au clopidogrel, bien que le ticagrelor soit associé à une diminution de la mortalité chez les patients de plus de 75 ans (15, 17, 20). Pour la maladie coronarienne stable, la durée dépend du type de stent et du risque hémorragique individuel (21). Chez les patients nécessitant une anticoagulation au long cours, la double anti-agrégation peut être raccourcie par l'utilisation de stent non actif (7). La thérapie associant une double anti-agrégation et anticoagulation devrait être évitée à long terme.

### Références:

- Nichols M et al. Cardiovascular disease in europe: Epidemiological update. *Eur Heart J* 2013;34:3028-34
- Santos-Eggimann B. Cardiovascular diseases: A target for prevention to thwart the effects of population aging. *Rev Med Suisse* 2006;2:653-654,656-7
- Chamberlain AM et al. Antithrombotic strategies and outcomes in acute coronary syndrome with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:1042-8
- Hamm CW et al. Esc guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (acs) in patients presenting without persistent st-segment elevation of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054
- Avezum A et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the global registry of acute coronary events (grace). *Am Heart J* 2005;149:67-73
- Steg PG et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: Position paper by the working group on thrombosis of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1854-64
- Lip GY et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: A joint consensus document of the european society of cardiology working group on thrombosis, european heart rhythm association (ehra), european association of percutaneous cardiovascular interventions (eapci) and european association of acute cardiac care (acca) endorsed by the heart rhythm society (hrs) and asia-pacific heart rhythm society (aphrs). *Eur Heart J* 2014;35:3155-79
- Hines LE et al. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: A review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:364-77
- Trifiro G et al. Age-related changes in pharmacodynamics: Focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab* 2011;12:611-20
- Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60
- Bhala N et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79
- Patrono C et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83
- Windecker S et al. 2014 esc/eacts guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the european society of cardiology (esc) and the european association for cardio-thoracic surgery (eacts) developed with the special contribution of the european association of percutaneous cardiovascular interventions (eapci). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619
- Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502
- Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15
- Amsterdam EA et al. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with non-st-elevation acute coronary syndromes: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;130:e344-426
- Husted S et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: A substudy from the prospective randomized platelet inhibition and patient outcomes (plato) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:680-8
- Rao SV et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:1200-6
- Steg PG et al. Esc guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with st-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-19
- Wallentin L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57
- Montalescot G 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

| Stratégies pour réduire le risque de saignement chez la personne âgée |   |
|---|---|
| TAB. 1  | • Eviter une triple thérapie à long terme                                   |
|   | • Eviter la chirurgie électorale  |
|   | • Pour les angioplasties prévues, choisir un accès radial                   |
|   | • Utiliser un inhibiteur de la pompe à protons (pantoprazole de préférence) |
|   | • Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire                          |
|   | • Eviter des AINS* ou des stéroïdes   |
|   | • Eviter la consommation d'alcool à risque                                  |
|   | *AINS: anti-inflammatoire non stéroïdiens                                   |

Dr Baris Gencer

Pr François Mach

Service de cardiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14

Baris.Gencer@hcuge.ch

**+** **Conflit d'intérêts:** F.M. a reçu des subsides pour la recherche par Amgen, AstraZeneca, Boston Scientific, Biotronik, Medtronic, MSD, Eli Lilly, Sanofi, Pfizer, et St. Jude Medical, incluant des honoraires. B.G. ne déclare aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

### Messages à retenir

- ◆ Le bénéfice absolu du traitement anti-agrégant est plus marqué chez les personnes âgées
- ◆ Les personnes âgées traitées avec un anti-agrégant ont un risque hémorragique augmenté
- ◆ La personne âgée est sous-représentée dans les études cliniques et la médecine basée sur des preuves manque cruellement d'évidence pour guider d'une manière les décisions médicales