

Gériatrie

Drs PIERRE-OLIVIER LANG^a, SYLVAIN NGUYEN^a, NABILA FERAHTA^a, KRISTOF MAJOR^a, Prs CHRISTOPHE BÜLA^a et GABRIEL GOLD^b

Rev Med Suisse 2016; 12: 35-8

En 2015, plusieurs études sur l'hypertension et les TAVI (implantation d'une valve artérielle par cathétérisme) rappellent qu'il faut individualiser les objectifs thérapeutiques chez les patients très âgés ou vulnérables. Le vaccin conjugué antipneumococcique a prouvé son efficacité sur les pneumonies communautaires et l'arsenal de prévention contre le zona s'est enrichi d'un vaccin sous-unitaire. Un essai clinique confirme l'inefficacité de la supplémentation en testostérone dans la maladie artérioscléreuse mais pas son innocuité. En ce qui concerne les démences, une étude très rigoureuse montre qu'une approche multimodale peut diminuer le risque de détérioration cognitive. L'intérêt des techniques d'imagerie par radiotraceurs Tau se confirme dans le suivi de la maladie d'Alzheimer et les dernières études sur les vaccins anti-amyloïdes montrent enfin des résultats encourageants.

Geriatry

In 2015, several studies about hypertension and TAVI emphasize the importance of individualizing treatment goals in very old or vulnerable patients. The anti-pneumococcal conjugate vaccine has demonstrated its effectiveness in community-acquired pneumonia and the arsenal against shingles is extended by a subunit vaccine. A clinical trial confirms the ineffectiveness of testosterone supplementation in arteriosclerotic disease but not its safety. Regarding dementia, a rigorous study shows that a multimodal approach can reduce the risk of cognitive decline. The value of imaging technologies using Tau protein radiotracers is confirmed for monitoring the evolution of Alzheimer's disease and the latest studies about anti-amyloid vaccines finally demonstrate encouraging results.

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Les bénéfices du contrôle de l'HTA dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde et des troubles cognitifs sont maintenant bien démontrés chez l'adulte et l'adulte âgé.^{1,2} La situation est cependant bien moins claire en ce qui concerne les plus âgés et les plus vulnérables. Plusieurs nouvelles études apportent en 2015 un éclairage intéressant sur nos pratiques. Une étude longitudinale (n=1587 patients âgés de 75 à 101 ans et vivant à domicile; dix ans de suivi) a décrit une relation en «U» entre mortalité et valeurs de tension artérielle systolique (TAS).³ Selon l'état fonctionnel et cognitif des personnes, les valeurs optimales de TAS se situaient entre 160 et 170 mmHg! Cette relation a été également observée chez des résidents d'EMS (âge moyen de 87,6 ans), avec une augmentation significative de la mortalité lorsque la TAS est <130 mmHg et en présence de deux traitements antihyper-

tenseurs.⁴ Une hypothèse d'hypoperfusion des organes vitaux (cerveau, reins, et réseau coronaire) a été évoquée dans les deux études. Cette hypothèse, notamment au niveau cérébral, est confortée par deux autres études.^{5,6} La première, conduite chez 150 personnes âgées, à domicile, avec un trouble cognitif léger, a montré un doublement du risque de conversion vers un syndrome démentiel en présence d'une hypotension orthostatique.⁵ La seconde étude a observé que chaque diminution de 10 mmHg de la TAS était associée à une perte de 0,26 point au *Mini mental state* (MMS).⁶

Alors, quelle cible chez nos patients âgés? Si, chez les patients robustes, les Sociétés européennes et américaines de cardiologie et d'hypertension s'accordent sur une cible $\leq 140/90$ mmHg,² chez les personnes très âgées et/ou vulnérables il n'y a aucun consensus. Il est plutôt préconisé de se baser sur les principes de l'évaluation gériatrique standardisée et les préférences du patient et de ses proches. Des valeurs cibles, présentées dans le **tableau 1**, ont été proposées afin de favoriser la perfusion des organes vitaux. L'état de santé est déterminé sur la base d'une évaluation fonctionnelle et cognitive, du pronostic vital (www.epronosis.org) et de la vitesse de marche, considérée comme un bon marqueur de fragilité.⁷

TABLEAU 1 Propositions de valeurs cibles de tension artérielle en fonction de l'état de santé

Pour chaque typologie de patient, seule une des caractéristiques est suffisante.
AIVQ: activités instrumentales ou intermédiaires de la vie quotidienne: gestion des médicaments, des finances, utilisation des transports publics, du téléphone, faire les commissions, la lessive, le ménage, préparer les repas.
AVQB: activités de base de la vie quotidienne: transfert, marche, habillage, aller aux toilettes, continence, alimentation.

Résultat de l'évaluation gériatrique standardisée	Caractéristiques	Valeurs cibles de tension artérielle (en mmHg)
Patient robuste	<ul style="list-style-type: none"> Pas de troubles cognitifs Pas de limitation fonctionnelle Peu de comorbidités chroniques Espérance de vie estimée >10 ans Vitesse de marche >1 m/s 	$\leq 140/90$
Patient vulnérable	<ul style="list-style-type: none"> Troubles cognitifs légers Dépendance fonctionnelle éventuelle dans AIVQ Espérance de vie estimée de 5 à 10 ans Vitesse de marche 0,8-1 m/s 	$\leq 150/100$
Patient dépendant	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome démentiel avéré Dépendance fonctionnelle pour AVQB et AIVQ Maladie chronique terminale Patient vivant en institution Espérance de vie limitée <5 ans Vitesse de marche <0,8 m/s 	$\leq 160/100$

^a Service de gériatrie et de réadaptation gériatrique, CHUV, 1011 Lausanne,

^b Département de médecine interne, de réhabilitation et de gériatrie, HUG, 1211 Genève 14
pierre-olivier.lang@chuv.ch | gabriel.gold@hcuge.ch

A retenir: Ces contributions rappellent l'importance d'individualiser les objectifs thérapeutiques chez les patients plus âgés et/ou fragiles. Chez ces patients, la simple application des recommandations formulées pour les 65 ans ou plus n'est pas adaptée. Un allègement du traitement semble être bénéfique, mais trop peu souvent réalisé.^{2,8}

LES TAVI, BONS POUR LE CŒUR, MAIS LE CERVEAU?

L'étude interventionnelle prospective randomisée PARTNER a apporté des informations comparatives de la survie et la symptomatologie d'une sténose aortique sévère inopérable chez des patients âgés après TAVI (implantation d'une valve artérielle par cathétérisme) comparativement à un traitement médicamenteux.⁹ A cinq ans, l'effet bénéfique des TAVI sur la mortalité est très significatif (HR: 0,55; IC 95%: 0,4-0,74; $p < 0,0001$), avec un allongement de la médiane de survie de 1 à 2,5 ans. Il est cependant important de rappeler que cette procédure est associée à l'apparition de lésions ischémiques cérébrales nouvelles à l'IRM chez 68 à 84% des patients selon une revue de littérature publiée en 2011.¹⁰ Au vu de la prévalence et de l'incidence de troubles cognitifs dans la population âgée, il est primordial d'effectuer en complément du bilan cardiologique, une évaluation gériatrique globale et un bilan neuropsychologique avant d'envisager une TAVI.

A retenir: Si l'étude PARTNER confirme l'intérêt et l'utilité des TAVI chez les patients âgés, voire très âgés, les contre-indications de cette technique doivent cependant être étendues au-delà des seuls critères cardiologiques et notamment aux risques cognitifs. L'impact cognitif des TAVI devrait être mieux étudié pour être mieux estimé et, idéalement, prévenu.

VERS DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS VACCINALES POUR LA PERSONNE ÂGÉE

Depuis 2014, la vaccination des adultes ≥ 65 ans par le vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent n'est plus recommandée. Si *S. pneumoniae* est responsable d'infections invasives, il est aussi le principal agent des pneumonies acquises en communauté (PAC). Malgré les traitements antibiotiques, la morbi-mortalité induite reste élevée, notamment après 65 ans. La propagation des souches résistantes aux antibiotiques constitue une autre problématique de santé publique.¹¹ Les résultats de l'étude CAPITA vont très certainement conduire à la mise à jour de cette recommandation dans le plan de vaccination suisse. CAPITA est une étude randomisée contrôlée vs placebo incluant 84496 adultes ≥ 65 ans vivant dans la communauté (31% ≥ 75 ans).¹² Bien que le nombre d'événements infectieux liés aux sérotypes ciblés ait été très bas, l'objectif primaire (efficacité du PCV-13 en prévention des PAC à sérotype vaccinal) et les deux objectifs secondaires (prévention des PAC non invasives/non bactériémiques, et des infections invasives) ont été atteints. Respectivement, l'efficacité vaccinale était de 45,6, 45 et 75%. Aucun effet significatif sur la mortalité n'a été observé, mais seuls deux décès ont été enregistrés par groupe sur les quatre ans de suivi. La faible incidence de PAC dans cette étude était expliquée par la vaccination systématique des enfants < 5 ans par les vaccins conjugués depuis 2006, contribuant à réduire considérablement la circulation dans la communauté

et la transmission verticale des sérotypes vaccinaux.¹¹ Si, en 2008, 68 et 49% des infections invasives chez les ≥ 65 ans étaient liées aux sérotypes visés par les PCV-13 et 7, durant CAPITA elles n'étaient plus que 42 et 6%.¹²

La Commission fédérale pour les vaccinations vient à l'unanimité de recommander une vaccination complémentaire contre le zona pour les adultes de 65-79 ans. Le vaccin vivant atténué, sûr et bien toléré, a une efficacité sur l'incidence du zona de 51% qui s'abaisse à 38% après 70 ans.³ S'il est disponible et peut être utilisé, son remboursement (CHF 162.-) est encore en discussion car son bénéfice pour la santé publique reste discuté.^{13,14} Dans cette optique, un nouveau vaccin sous-unitaire vient d'être testé.¹⁵ L'HZ/su, composé d'une protéine essentielle à la réplication et la dissémination intracellulaire du virus (glycoprotéine E et de l'adjuvant AS01B) a été testé chez 15411 adultes ≥ 50 ans (23,5% ≥ 70 ans). Le groupe vaccin ($n=7698$) recevait deux doses intramusculaires à deux mois d'intervalle et les contrôles ($n=7713$) un placebo. Durant les 3,5 ans de suivi, six participants du groupe HZ/su ont développé un zona contre 210 chez les contrôles (incidence de 0,3 vs 9,1/1000 personnes/année). L'efficacité globale de ce vaccin était de 97,2% et est estimée entre 9,66 et 97,9%, quel que soit l'âge, y compris après 70 ans. Des essais avec des résultats préliminaires prometteurs sont en cours chez des adultes avec des pathologies altérant l'immunité.¹³

A retenir: Ces contributions vont conduire, sous peu, à une nouvelle recommandation de la vaccination généralisée des adultes ≥ 65 ans contre le pneumocoque par le PCV-13 en Suisse, et améliorer l'arsenal de prévention contre le zona, notamment pour les populations les plus fragilisées et les moins immunocompétentes.

SUPPLÉMENTATION EN TESTOSTÉRONE: DU MYTHE VERS UNE «DURE» RÉALITÉ

Avec l'âge, le taux de testostérone sérique diminue physiologiquement. Bien que non spécifiques, la présence de certains symptômes (fatigue; baisse de la force musculaire; troubles de l'humeur, cognitifs et/ou du sommeil) chez un homme âgé peut inciter à une supplémentation. Une étude randomisée contrôlée avait déjà bien démontré qu'excepté un bénéfice sur la composition corporelle (augmentation du rapport masse maigre/masse grasse), la supplémentation n'avait pas de bénéfice sur la qualité de vie, les performances fonctionnelles et les fonctions cognitives. Bien que le rapport bénéfice-risque réel de la supplémentation reste encore mal appréhendé, la prescription de testostérone s'accroît toujours aux Etats-Unis.^{16,17}

En 2015, deux études ont apporté un éclairage complémentaire.^{18,19} La première s'est intéressée à l'effet d'une supplémentation principalement sur la progression de l'athérosclérose carotidienne mesurée par ultrason haute résolution et du score calcique coronarien évalué par CT-scan.¹⁸ Les participants issus de la communauté ($n=308$, âge moyen 67,6 ans, testostérone sérique normale basse - 100-400 ng/dl) ont été randomisés pour recevoir une supplémentation (75 mg en gel) ou un placebo. Après trois ans de traitement, il n'y avait aucune différence tant au niveau coronarien (progression des plaques) que carotidien (différence d'épaisseur intima-média de 0,002 mm/an;

IC 95%: -0,003 – 0,003; $p=0,89$). S'il n'y avait pas non plus de bénéfice en termes de fonction sexuelle et de qualité de vie, le groupe traité présentait une augmentation significative de son hématoctrite, du taux d'hémoglobine et du PSA. Les événements cardiovasculaires étaient également plus nombreux (3 vs 2 infarctus, 5 vs 2 angioplasties coronaires, 3 vs 0 AVC, et 1 vs 0 décès cardiovasculaire) chez les sujets sous supplémentation. La seconde étude s'est intéressée à la variabilité des taux sériques lors d'une supplémentation par voie transcutanée.¹⁹ Cette voie doit garantir des taux sanguins plus stables et moins d'effets secondaires. Les participants ($n=27$; âge moyen $71,6 \pm 1,1$ an; testostérone sérique <275 ng/dl à deux reprises) ont été randomisés pour recevoir une supplémentation par gel ou un placebo. Au bout de quatre mois, les taux sériques mesurés dans des conditions très strictes de surveillance montraient de larges variations. Les facteurs propres aux sujets expliquaient 63% de la variance des taux et aucune corrélation n'était mesurée avec le taux moyen de testostérone durant la journée.

A retenir: Si ces résultats renforcent encore les craintes concernant les risques cardiovasculaires de la supplémentation en testostérone chez l'homme âgé,²⁰ ils confirment aussi les doutes quant à son intérêt réel.

PRÉVENTION DE LA DÉMENCE: LES PISTES SE CONFIRMENT

L'étude FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) a suivi sur deux ans 1260 personnes de 60 à 77 ans à risque de démence.²¹ L'impact d'une intervention multimodale (incluant nutrition, exercice physique, entraînement cognitif et suivi des facteurs de risque vasculaires) a été évalué de façon randomisée et contrôlée. Dans chaque domaine, les interventions étaient intenses (trois séances individuelles et neuf en groupe pour la nutrition; 144 séances individuelles et dix en groupe pour l'entraînement cognitif) et adaptées au patient si nécessaire (une à trois séances de musculation/semaine et deux à cinq séances d'exercice aérobie selon les cas). Le groupe contrôle recevait des conseils de santé généraux. Seuls 14 et 11% des groupes intervention et contrôle ont quitté l'étude avant la fin. Au final, les scores cognitifs étaient 25% plus élevés dans le groupe intervention avec un risque de déclin cognitif plus faible (OR: 0,69; IC 95%: 0,29-0,9). Les résultats de cette étude prospective rigoureuse ont montré qu'une approche multimodale peut avoir une influence positive sur le fonctionnement co-

gnitif après seulement deux ans. Il reste maintenant à suivre ce collectif afin de déterminer si cette intervention permettra de retarder la survenue d'une démence et en particulier d'une maladie d'Alzheimer.

A retenir: Une approche préventive multimodale rigoureuse peut avoir un impact positif sur le risque de détérioration cognitive.

IMAGERIE TAU ET MALADIE D'ALZHEIMER

L'année passée, nous avons annoncé les premières imageries avec des marqueurs de la protéine *Tau* qui permettent une visualisation in vivo des lésions neurofibrillaires (LNF). Les LNF étant liées aux symptômes de la maladie d'Alzheimer, cette technique d'imagerie devrait contribuer à refléter la sévérité des troubles cognitifs. C'est justement ce que vient de démontrer une étude du Massachusetts General Hospital de Boston.²²

A retenir: Cette étude confirme l'intérêt des nouveaux radiotraçeurs *Tau* qui devraient permettre de suivre l'évolution de la maladie et de mesurer les effets des nouveaux médicaments à l'étude.

LA VACCINATION ANTIAMYLOÏDE RENAÎT DE SES CENDRES

L'aducanumab est un anticorps à haute affinité contre l'amyloïde A- β . Des résultats préliminaires présentés en congrès ont montré une diminution du dépôt amyloïde par imagerie PET au florbetapir, et aux doses les plus élevées un ralentissement du déclin cognitif. Malheureusement, ces doses entraînent des effets indésirables. Les doses moins élevées sont mieux tolérées mais cliniquement aussi moins efficaces. Le solanezumab, un autre anticorps anti-amyloïde, serait également capable de ralentir la perte cognitive mais ceci n'a pas été retrouvé pour tous les tests.²³

A retenir: Après plusieurs études négatives, voilà enfin des nouvelles encourageantes pour les vaccins anti-amyloïdes. Il faudra cependant attendre les résultats des études de phase III pour confirmer ces éléments intéressants.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 Musini VM, Tejani AM, Basset K, et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD000028.

2 * Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the aging patient, management of hypertension in octogenarians. *JAMA* 2015;314:170-80.

3 ** Ogluari G, Westendorf RGJ, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: Role of functional and cognitive status. *Age Ageing* 2015;44:932-7.

4 Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure,

and mortality in older nursing home residents, the Partage Study. *JAMA Intern Med* 2015;175:989-95.

5 Hayakawa TMC, Coen RF, et al. Orthostatic blood pressure behavior in people with mild cognitive impairment predicts conversion to dementia. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1868-73.

6 Ogluari G, Sabayan B, Mari D, et al. Age- and functional status-dependent association between blood pressure and cognition: The Milan Geriatrics 75+ Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1741-8.

7 * Odden MC, Peralta CA, Haan MN, et al. Rethinking the association of high

blood pressure with mortality in elderly adults: The impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012;172:1162-8.

8 Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, et al. Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2015;26:1-8.

9 * Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2485-91.

10 ** Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK, et al. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis, a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2143-50.

11 Baratali L, Lang PO. Pneumococcal infections: Appraisal and perspectives in terms of adult vaccination. *Presse Med* 2015; epub ahead of print.

12 ** Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.

13 * Ferahta N, Achek I, Dubourg J, Lang PO. Les vaccins contre le zona: sécurité, efficacité et rapport coût/bénéfices.

Press Med 2015; epub ahead of print.

14 Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of Herpes Zoster vaccine for persons aged 50 years. *Ann Intern Med* 2015;163:489-97.

15 * Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.

16 Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour RH, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older

men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:39-52.

17 Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med* 2013;173:1465-6.

18 * Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:570-81.

19 Swerdloff RS, Pak Y, Wang C, et al. Serum testosterone (T) level variability in T gel-treated older hypogonadal men: Treatment monitoring implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3280-7.

20 * Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109-22.

21 Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent

cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:255-63.

22 Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau PET imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2015; epub ahead of print.

23 ** Underwood E. Alzheimer's amyloid theory gets modest boost. *Science* 2015; 349:464.

* à lire

** à lire absolument