

Le cœur sénescent

Peter Rickenbacher

Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Bruderholz

Quintessence

- Les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente en Suisse. Avec l'évolution prévue de la population et l'augmentation du nombre de personnes âgées et très âgées, la mortalité, la morbidité, l'invalidité résultant des maladies cardiovasculaires et les coûts engendrés pour la santé publique vont rester élevés.
- Une interaction complexe entre processus de vieillissement «physiologiques», altérations physiopathologiques suite à l'action de facteurs de risque classiques et aux prédispositions génétiques explique l'incidence plus élevée et le pronostic défavorable des maladies cardiovasculaires avec l'âge.
- Aucune intervention n'est connue à l'heure actuelle qui parvienne à retarder substantiellement et de manière scientifiquement prouvée le processus de vieillissement chez l'être humain.
- Les mesures «classiques» de prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires sont au premier plan thérapeutique.

Accordez-moi rien qu'un été, Puissantes!
Et l'automne où mûrir mon chant,
Pour qu'alors assouvi du délectable jeu,
Plus volontiers meure mon cœur.
Friedrich Hölderlin, «Aux Parques»

Introduction

En Suisse en 2008, l'espérance de vie moyenne d'une femme de 65 ans était de 22,0 ans et celle d'un homme du même âge de 18,7 ans. 13,5 et 13,0 ans resp. pouvaient s'écouler en bonne santé. Mais le nombre de consultations ambulatoires et celui des hospitalisations surtout augmentent sérieusement avec l'âge [1]. Une part très importante de cette morbidité est le fait des maladies cardiovasculaires. L'incidence et la prévalence de la cardiopathie ischémique, de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension artérielle, de la fibrillation auriculaire, de la sténose aortique et des pathologies vasculaires cérébrales augmentent avec l'âge. La mortalité cardiovasculaire a par contre régulièrement diminué depuis 1970 dans les pays occidentaux [2, 3]. En Suisse, entre 1998 et 2008 les décès cardiovasculaires ont diminué de 222 à 155/100 000 habitants. Les maladies cardiovasculaires restent cependant la cause de décès la plus fréquente avec 36% en Suisse en 2008 [1]. La plus grande partie de ces décès est constituée de personnes de plus de 65 ans. Avec l'évolution prévue de la population et l'augmentation du nombre de personnes âgées et très âgées, la mortalité, la morbidité, l'in-

validité résultant des maladies cardiovasculaires et les coûts engendrés pour la santé publique vont rester élevés. Plusieurs hypothèses expliquent l'effet dominant de l'âge sur la genèse des maladies cardiovasculaires [4]. Les anomalies cardiovasculaires structurelles et fonctionnelles typiques de l'âge sont bien documentées. Avec l'âge, le nombre de facteurs de risque conventionnels et la durée d'exposition à ces facteurs augmentent, de même par exemple que les manifestations de l'artériosclérose. Comme le montre la figure 1 , une interaction complexe entre processus de vieillissement «physiologiques», altérations physiopathologiques suite à l'action de facteurs de risque classiques et aux prédispositions génétiques explique l'incidence plus élevée et le pronostic défavorable des maladies cardiovasculaires avec l'âge. Ces facteurs seront présentés plus en détail ci-dessous et quelques options thérapeutiques seront finalement discutées.

Processus de vieillissement cardiovasculaire

Les données de l'expérimentation animale et les résultats d'études de populations, comme la «Baltimore Longitudinal Study of Aging» ou la «Framingham Heart Study», montrent que le cœur et les artères subissent au cours du temps des modifications dynamiques et progressives, de même que structurelles et fonctionnelles. Le terme de «remodeling» a été créé pour ces phénomènes.

Dans les grandes artères élastiques telles que l'aorte, l'exposition continue à un stress mécanique provoque un épaississement d'abord de l'intima, suite à la prolifération et à la migration de cellules musculaires lisses, et une dilatation de la lumière. La capacité qu'a l'aorte d'absorber l'impact de l'éjection de sang par le ventricule gauche et d'atténuer le débit pulsatile diminue avec la perte de fibres élastiques et la calcification de la média. Une dysfonction endothéliale, résultant souvent du manque de monoxyde d'azote (NO), est caractéristique du vieillissement des artères et influence encore leur adaptation aux variations de débit sanguin et de pression. Une épaisseur intima-média toujours plus grande, une amplitude de tension artérielle et une vélocité de l'onde de pouls (PWV = pulse wave velocity) augmentées peuvent être mesurées cliniquement comme marqueurs du remodeling et de la rigidité des artères. Elles sont l'expression du vieillissement artériel et la prédiction d'un risque cardiovasculaire accru, et surtout d'artériosclérose, d'hypertension systolique, d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'accident vasculaire cérébral [4-7].

Le remodeling cardiaque va également de pair avec des altérations typiques de la composition cellulaire et extracellulaire du myocarde, qui englobe hypertrophie et apoptose des myocytes et une teneur en collagène



Peter Rickenbacher

L'auteur certifie qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

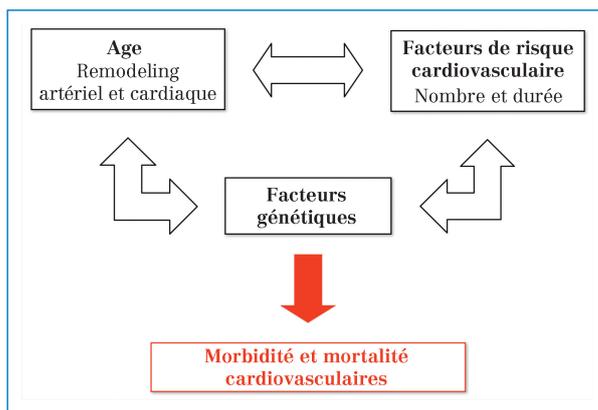


Figure 1

Interaction entre processus de vieillissement «physiologiques» et facteurs de risque cardiovasculaire et génétique pour expliquer l'incidence plus élevée et le pronostic défavorable des maladies cardiovasculaires avec l'âge.

plus élevée. Un âge avancé implique une hypertrophie ventriculaire gauche, mais la diminution simultanée du volume télédiastolique ventriculaire gauche fait que la masse myocardique reste la même. Alors qu'une corrélation de l'âge avec la dysfonction ventriculaire gauche diastolique suite aux mécanismes décrits plus haut est connue depuis longtemps, des études récentes avec la tomographie par résonance magnétique cardiaque montrent que malgré une fraction d'éjection conservée la fonction systolique est elle aussi diminuée et que le débit cardiaque diminue avec l'âge. La fréquence cardiaque maximale à l'effort diminue d'environ 30% entre la 20^e et la 85^e année, ce qui avec la diminution de la réserve contractile du ventricule gauche et la modulation sympathique déficiente produit avec l'âge une diminution du débit cardiaque à l'effort physique. Le phénotype décrit du remodeling cardiaque avec l'âge va de pair avec une augmentation de l'incidence des accidents cardiovasculaires et explique le seuil abaissé de manifestation de symptômes en cas de pathologies cardiaques additionnelles. L'association d'une plus grande rigidité artérielle et ventriculaire devrait contribuer à la prévalence élevée de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection conservée chez les personnes âgées, les femmes surtout. Hypertrophie et dilatation auriculaires suite à l'augmentation de la pression de remplissage favorisent en outre le déclenchement de la fibrillation auriculaire [5, 8–11].

Facteurs de risque cardiovasculaire

Cet aperçu ne va pas présenter le rôle majeur des facteurs de risque cardiovasculaire dans la genèse et la progression des maladies cardiovasculaires, rôle bien documenté et incontesté [12]. Dans l'étude de contrôle de cas «INTERHEART» sur l'infarctus aigu du myocarde [13] par exemple, quelque 90% des accidents ont pu être prédits par l'analyse de 9 facteurs de risques facilement mesurables. Fumée et hyperlipidémie se sont avérées être les facteurs de risque les plus importants, suivies par facteurs psychosociaux, obésité abdominale, diabète et hypertension. Les fruits, les légumes et l'alcool, sans oublier l'activité physique, ont montré un effet protecteur.

Facteurs génétiques

Une présentation détaillée de ce sujet dépasserait le cadre de cet aperçu, qui n'abordera donc que certains points actuels dans ce domaine de la recherche en pleine évolution [14]. Des études sur des jumeaux humains montrent que 20–30% seulement de la variabilité de l'espérance de vie sont génétiquement déterminés. L'observation que la longévité est familiale montre par ailleurs que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans le vieillissement. Dans une étude d'association génomique chez des personnes très âgées récemment publiée, sur 150 polymorphismes mononucléotidiques 19 groupes de différentes associations de ces polymorphismes ont été identifiés, dans lesquels 90% des sujets ont pu être classés. Les différents groupes, expression de la complexité génétique de la longévité, ont été en corrélation avec des différences dans la prévalence et l'âge de la manifestation de pathologies séniles [15]. D'importantes connaissances ont été obtenues par l'examen de mutations géniques. Les patients atteints de progérie (syndrome de Hutchinson-Gilford) meurent dans leur adolescence, la plupart suite à des maladies cardiovasculaires. Cette maladie autosomale dominante est due à une mutation de la perlamine A, une étape dans la production de lamine A fonctionnelle [16]. La lamine A est une protéine clé dans le maintien de l'intégrité mécanique du noyau, surtout dans les cellules soumises à de fortes contraintes mécaniques. Les effets de Klotho, autre «gène de longévité», ont récemment été présentés dans cette revue [17]. Des variantes de ce gène sont associées à l'ostéoporose, la cardiopathie ischémique, l'accident vasculaire cérébral et l'insuffisance rénale, et l'hyperexpression de Klotho dans un modèle de rat avec facteurs de risque accrus a montré un effet protecteur contre l'artériosclérose [18]. Un domaine plein d'avenir est enfin l'épigénétique, qui s'intéresse à l'interaction entre gènes et environnement dans la genèse des maladies cardiovasculaires [19]. Les mécanismes épigénétiques permettant à la cellule de réagir rapidement à des changements d'environnement tels qu'alimentation, fumée, stress ou rythme circadien, comprennent la méthylation de l'ADN, la modification des histones et du microARN. Les télomères finalement sont des complexes protéiques ARN spécialisés, qui recouvrent les extrémités des chromosomes et assurent l'intégrité de l'ADN lors de la division cellulaire [20]. La longueur de ces télomères diminue à chaque division et est un marqueur de l'âge biologique. Des études transversales ont montré une relation complexe entre longueur des télomères, facteurs de risque cardiovasculaire et pathologies séniles telles qu'artériosclérose ou insuffisance cardiaque. Nul ne peut dire pour le moment dans quelle mesure la longueur des télomères joue aussi un rôle causal dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires [21].

Options thérapeutiques

Aucune intervention n'est connue à l'heure actuelle qui parvienne à retarder substantiellement et de manière scientifiquement prouvée le processus de vieillissement chez l'être humain. Une restriction calorique diététique est la seule mesure non génétique pour laquelle ont été démontrés expérimentalement chez plusieurs espèces, mammifères y compris, une prolongation de l'existence,

un délai dans la manifestation de différents paramètres du remodeling cardiovasculaire et entre autres une protection contre le diabète, le cancer et les maladies cardiovasculaires. Fait intéressant, un effet semblable est observé lorsque l'activité de «nutrient sensing pathways» comme l'insulin-like growth factor/insuline ou TOR («target of rapamycin») est diminuée par des mutations ou une inhibition chimique, ce qui témoigne de mécanismes com-

Le remodeling cardiaque avec l'âge explique le seuil abaissé de manifestation de symptômes en cas de pathologies cardiaques additionnelles

muns [22]. Sur la base de ces connaissances, plusieurs «caloric restriction mimetics» sont testés en expérimentation animale, qui sont censés prolonger la vie et diminuer les maladies séniles par des mécanismes d'action semblables mais sans restrictions diététiques [23]. D'autres options sont par exemple les inhibiteurs de la télomérase ou de la farnésyltransférase. Ces derniers sont actuellement utilisés dans une étude chez des patients souffrant de progéria pour augmenter la production de lamine A (voir paragraphe *Facteurs génétiques*).

Selon une estimation du National Center for Health Statistics américain, l'espérance de vie moyenne pourrait augmenter d'environ sept ans par élimination de toutes les maladies cardiovasculaires [24]. La baisse continue de la mortalité cardiovasculaire, coronarienne surtout, au cours de ces dernières décennies peut s'expliquer pour moitié par la diminution de l'incidence (prévention primaire) et de la létalité (meilleur traitement et prévention secondaire) [25]. Donc la prévention «classique» des maladies cardiovasculaires est toujours de la plus haute importance [12]. Il faut tout d'abord abaisser l'incidence des maladies cardio-vasculaires de la population par des modifications du mode de vie et des conditions environnementales. Il est certain que des changements même modestes du mode de vie concernant l'alimentation, le poids, l'abstinence de tabac et l'activité physique, diminuent substantiellement la morbidité et la mortalité cardiovasculaires [26]. Ces changements comportementaux ne peuvent malheureusement souvent pas être maintenus à très long terme. La deuxième stratégie comprend la prévention primaire chez des individus encore en bonne santé mais ayant un profil de risque cardiovasculaire élevé, la troisième enfin est la prévention secondaire agressive chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire établie. Ce sont les individus courant le plus grand risque qui profitent le mieux des mesures préventives. D'autre part, pour la prévention d'un accident dans les collectifs à bas risque, il faut traiter beaucoup de personnes qui ne tireront aucun bénéfice évident d'une intervention («paradoxe de la prévention»). Indications, moment et buts des interventions médicamenteuses de prévention primaire, comme traitement antihypertenseur ou hypolipémiant, font donc toujours l'objet de discussions, notamment sur leur coût, comme le mon-

trient la controverse sur la «polypill» 2009 (étude TIPS [27, 28]) ou les débats actuels sur les statines [29–33].

Pour terminer, il faut relever que les patients âgés sont toujours sous-représentés dans les études cliniques, comme le montre parfaitement l'insuffisance cardiaque. Dans les études randomisées et contrôlées, la moyenne d'âge était de 60 à 65 ans. C'étaient pour la plupart des études sur la mortalité avec des critères d'admission et d'exclusion restrictifs, dans lesquelles certains médicaments ont été examinés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection diminuée. En pratique, nous sommes cependant essentiellement confrontés à des patients de plus de 75 ans, multimorbides et donc sous polypharmaque avec risque conséquent d'interactions et d'effets médicamenteux indésirables. Dans cette population, la proportion de patients en insuffisance cardiaque mais avec fraction d'éjection conservée est particulièrement élevée. Il y a enfin peut-être d'autres buts thérapeutiques prioritaires chez les patients très âgés, dont qualité de vie et atténuation des symptômes [34, 35]. Il y a effectivement des arguments disant que les insuffisants cardiaques âgés profitent moins d'un traitement médicamenteux et présentent plus d'effets indésirables que les plus jeunes [36]. Malgré l'absence de preuves spécifiques, les particularités des maladies cardiovasculaires des personnes âgées ne sont encore pas jugées dignes, dans la pratique, de figurer dans les recommandations actuelles.

Remerciement

Nous remercions Monsieur le Dr Thomas Götz, Médecine interne FMH, Hauptstrasse 45, 4153 Reinach, d'avoir bien voulu lire notre manuscrit et nous avoir fait part de ses critiques et précieuses suggestions.

Correspondance:

Prof. Peter Rickenbacher
Kardiologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
peter.rickenbacher@ksbh.ch

Références recommandées

- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139–46.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003;107:346–54.
- Graham J, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 (Suppl 2):S1–113.
- Martin GM, Bergman A, Barzilai N. Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities. *PLoS Genetics*. 2007;3:1121–30.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy lifespan – from yeast to humans. *Science*. 2010;328:321–6.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch

Das alternde Herz /

Le cœur sénéscent

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Bundesamt für Statistik. Schweiz. www.bfs.admin.ch.
- 2 Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M. European cardiovascular disease statistics; edition 2008. London: British Heart Foundation; 2008.
- 3 Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46–215.
- 4 Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139–46.
- 5 Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003;107:490–7.
- 6 Safar ME. Arterial aging – hemodynamic changes and therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:442–9.
- 7 Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment. *Hypertension*. 2009;54:3–10.
- 8 Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003;107:346–54.
- 9 Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course. Longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122:570–8.
- 10 Cheng S, Fernandes VRS, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JAC. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:191–8.
- 11 Redfield MM, Jacobsen SA, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112:2254–62.
- 12 Graham J, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 (Suppl 2):S1–113.
- 13 Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
- 14 Martin GM, Bergman A, Barzilai N. Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities. *PLoS Genetics*. 2007;3:1121–30.
- 15 Sebastiani P, Solovieff N, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, et al. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *Science*. 2010 (im Druck).
- 16 Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*. 2006;312:1059–63.
- 17 Krapf R. Was ist und was tut «Klotho»? *Schweiz Med Forum*. 2009;9:469.
- 18 Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:1049–58.
- 19 Ordoñas JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:1510–9.
- 20 Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch*. 2010;459:259–68.
- 21 De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois MR, De Bacquer D, Segers P, et al. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios study. *Eur Heart J*. 2009;30:3074–81.
- 22 Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy lifespan – from yeast to humans. *Science*. 2010;328:321–6.
- 23 Minor RK, Allard JS, Younts CM, Ward TM, de Cabo R. Dietary interventions to extend life span and health span based on calorie restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:695–703.
- 24 Anderson R. U.S. Decennial Life Tables for 1989–91;1(4): United States Life Tables Eliminating Certain Causes of Death. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1999 (Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/lifetables/life89_1_4.pdf).
- 25 Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U. S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356: 2388–98.
- 26 Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:406–41.
- 27 The Indian Polycap Study. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1341–5.
- 28 Cannon CP. Can the polypill save the world from heart disease? *Lancet*. 2009;373:1313–4.
- 29 Steinberg D. Earlier intervention in the management of hypercholesterolemia. What are we waiting for? *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:627–9.
- 30 Forrester JS. Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol. A strategy to unseat coronary disease as the nations's leading killer. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:630–6.
- 31 Pletcher MJ, Hulley SB. Statin therapy in young adults. Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:637–40.
- 32 Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trial involving 65229 participants. *Arch Intern Med*. 2010;170:1024–31.
- 33 Green LA. Cholesterol-lowering therapy for primary prevention. Still much we dont' know. *Arch Intern Med*. 2010;170:1007–8.
- 34 Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162:1682–8.
- 35 Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet*. 2003;362:147–58.
- 36 M. Pfisterer, P. Buser, H. Rickli, M. Gutmann, P. Erne, P. Rickenbacher, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy – the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF Randomized Trial). *JAMA*. 2009;301:383–92.