

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année 2007

N°54

**THÈSE**

pour le

**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en Médecine Générale**

par

**Stéphane DI PRIZIO**

né le 24 avril 1975 à Thionville

---

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2007

---

**IATROGENIE DU TRAITEMENT DU POST-INFARCTUS  
CHEZ LE SUJET DE PLUS DE 70 ANS**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Pierre GUEFFET

# TABLE DES MATIÈRES

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                          | <b>5</b>  |
| <b>ÉPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE CORONAIRE .....</b>                 | <b>6</b>  |
| LA POPULATION FRANÇAISE VIEILLIT .....                             | 6         |
| INCIDENCE – MORBIMORTALITE .....                                   | 7         |
| Incidence .....                                                    | 7         |
| Mortalité .....                                                    | 7         |
| <b>SPECIFICITE DE LA MALADIE CORONARIENNE CHEZ LE SUJET AGE ..</b> | <b>8</b>  |
| LES REGISTRES DE PATIENTS .....                                    | 8         |
| FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE .....                          | 9         |
| PRESENTATION CLINIQUE DE L'INFARCTUS CHEZ LE SUJET AGE.....        | 15        |
| Type d'infarctus selon l'âge .....                                 | 15        |
| Spécificités cliniques de l'infarctus du sujet âgé .....           | 15        |
| PRONOSTIC DE LA MALADIE CORONARIENNE CHEZ LE SUJET AGE .....       | 17        |
| Complications hospitalières.....                                   | 17        |
| Mortalité .....                                                    | 17        |
| <b>PHARMACOLOGIE ET AGE.....</b>                                   | <b>19</b> |
| CONSEQUENCES DU VIEILLISSEMENT SUR L'ACTION DES MEDICAMENTS .....  | 19        |
| <b>CLASSES PHARMACOLOGIQUES ET PRINCIPAUX EFFETS</b>               |           |
| <b>INDÉSIRABLES ATTENDUS .....</b>                                 | <b>20</b> |
| BETABLOQUANTS .....                                                | 20        |
| Propriétés pharmacologiques .....                                  | 20        |
| Effets indésirables .....                                          | 21        |
| Iatrogénie des bêtabloquants dans la littérature.....              | 22        |
| ASPIRINE .....                                                     | 23        |
| Propriétés pharmacologiques .....                                  | 23        |
| Effets indésirables .....                                          | 23        |
| Iatrogénie de l'aspirine dans la littérature.....                  | 24        |
| Clopidogrel   25                                                   |           |
| Propriétés pharmacologiques .....                                  | 25        |
| Effets indésirables .....                                          | 25        |
| Iatrogénie du clopidogrel dans la littérature .....                | 26        |
| STATINES .....                                                     | 26        |
| Propriétés pharmacologiques .....                                  | 26        |
| Effets indésirables .....                                          | 27        |
| Iatrogénie des statines dans la littérature.....                   | 29        |
| INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE .....      | 30        |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| Propriétés pharmacologiques .....                                 | 30        |
| Effets indésirables .....                                         | 31        |
| Iatrogénie dans la littérature .....                              | 32        |
| ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II .....                           | 33        |
| Effets pharmacologiques .....                                     | 33        |
| Effets indésirables .....                                         | 34        |
| Iatrogénie dans la littérature .....                              | 34        |
| ANTI-VITAMINE K .....                                             | 34        |
| Effets pharmacologiques .....                                     | 34        |
| Effets indésirables .....                                         | 35        |
| INHIBITEURS CALCIQUES .....                                       | 35        |
| Effets pharmacologiques .....                                     | 35        |
| Effets indésirables .....                                         | 36        |
| DERIVES NITRES .....                                              | 36        |
| Propriétés pharmacologiques .....                                 | 36        |
| Effets indésirables .....                                         | 37        |
| <b>STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE EN 2007 .....</b>                      | <b>38</b> |
| OBJECTIFS DU TRAITEMENT .....                                     | 38        |
| TRAITEMENT DE LA PHASE AIGUË .....                                | 39        |
| Revascularisation .....                                           | 39        |
| Mesures générales et traitements prophylactiques de routine ..... | 40        |
| Pontage aorto-coronaire .....                                     | 42        |
| TRAITEMENT DU POST-INFARCTUS .....                                | 43        |
| Bêtabloquants .....                                               | 43        |
| Anti-agrégants plaquettaires, anti-coagulants .....               | 43        |
| Statines .....                                                    | 44        |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine .....     | 44        |
| Inhibiteurs calciques .....                                       | 45        |
| Dérivés nitrés .....                                              | 45        |
| Contrôle des facteurs de risque .....                             | 45        |
| Réadaptation .....                                                | 46        |
| Combinaisons de traitements .....                                 | 46        |
| <b>LE POST-INFARCTUS EN DEHORS DES ESSAIS CONTROLES .....</b>     | <b>47</b> |
| <b>MATÉRIEL ET MÉTHODE .....</b>                                  | <b>50</b> |
| INCLUSION – EXCLUSION .....                                       | 50        |
| Critères d'inclusion .....                                        | 50        |
| Critères d'exclusion .....                                        | 50        |
| RECUEIL DES DONNEES .....                                         | 50        |
| Analyse des données .....                                         | 52        |
| <b>RÉSULTATS .....</b>                                            | <b>53</b> |
| DONNEES ISSUES DE L'ECHANTILLON INITIAL .....                     | 53        |

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Caractéristiques de la population initiale.....                          | 53        |
| Mortalité hospitalière.....                                              | 54        |
| <b>TRAITEMENT HOSPITALIER .....</b>                                      | <b>55</b> |
| Traitement de sortie.....                                                | 56        |
| Mortalité durant le suivi post-hospitalier .....                         | 58        |
| Mortalité globale.....                                                   | 58        |
| Traitement à distance de l'hospitalisation .....                         | 59        |
| Posologie des bêtabloquants et des IEC.....                              | 61        |
| <b>IATROGENIE .....</b>                                                  | <b>62</b> |
| Conséquences sur les prescriptions .....                                 | 69        |
| <b>DISCUSSION .....</b>                                                  | <b>70</b> |
| Population de l'étude.....                                               | 70        |
| Mortalité .....                                                          | 70        |
| Prise en charge initiale .....                                           | 70        |
| Iatrogénie.....                                                          | 71        |
| Traitement à la sortie de l'hôpital et évolution des prescriptions ..... | 72        |
| Influence de la iatrogénie sur les prescriptions .....                   | 74        |
| <b>LIMITES .....</b>                                                     | <b>76</b> |
| <b>PERSPECTIVES D'AVENIR .....</b>                                       | <b>77</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>                                                     | <b>78</b> |
| <b>ABREVIATIONS .....</b>                                                | <b>87</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                               | <b>88</b> |

## INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité en France et en Europe. Il est désormais établi que l'association bêtabloquant, aspirine, statine et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine réduit la mortalité en post-infarctus. Bien que les études aient été réalisées essentiellement chez des patients jeunes, un faisceau d'arguments incite désormais à étendre ces recommandations aux patients plus âgés. Ils sont les principales victimes des cardiopathies ischémiques dont la mortalité augmente dramatiquement avec l'âge. Paradoxalement, ce sont aussi ceux qui bénéficient le moins des thérapeutiques efficaces en post-infarctus. Bien que plusieurs explications aient été avancées, ce défaut de prescription est un phénomène complexe qui fait intervenir le malade, le médecin et le médicament.

La iatrogénie est un de ces éléments. Elle est assez rarement rapportée de façon exhaustive dans les grands essais cliniques et elle n'a jamais été étudiée spécifiquement comme facteur de sous-prescription chez les patients âgés. Ils cumulent pourtant de nombreux facteurs de risque : vieillissement physiologique, antécédents morbides, associations thérapeutiques multiples et risque de mauvais usage des traitements prescrits favorisent l'apparition d'effets iatrogènes.

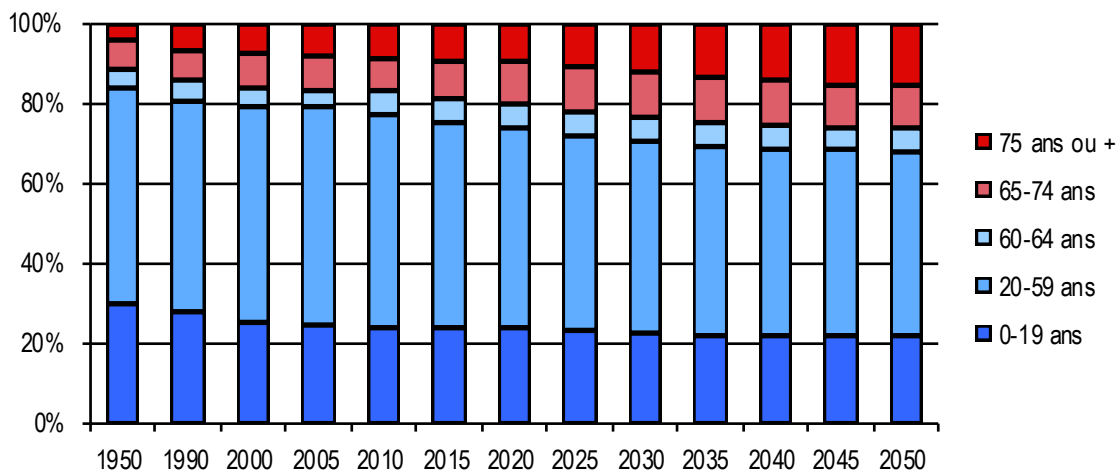
J'ai donc voulu avec ce travail dresser un état des lieux de la iatrogénie du traitement prescrit en post-infarctus chez le sujet âgé et estimer son lien avec le phénomène de sous-prescription déjà observé à de multiples reprises.

# ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE CORONAIRE

## LA POPULATION FRANÇAISE VIEILLIT

Depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle, la part des personnes âgées en France ne cesse d'augmenter (1). Jusqu'aux années 1950, la progression s'est faite lentement : la proportion des individus de plus de 75 ans est passée de 2,5 % à 3,8 % de 1901 à 1950. Cette tendance va en s'accroissant puisqu'ils représentent désormais 8,2 % de la population en 2006 et les projections envisagent une part de 15,4 % en 2050. Cela représente 5 millions de personnes de plus de 75 ans en 2006, dont 1,2 million ont 85 ans ou plus (2). La situation est sensiblement comparable dans l'ensemble des pays européens (3).

**Figure 1** – Répartition de la population française par tranche d'âge : données historiques et projections (%)



La durée de vie totale des français augmente et cela s'accompagne d'un allongement de la durée de vie sans invalidité. L'espérance de vie à 80 ans est de 10 ans pour les femmes et 7,9 ans pour les hommes (4). Parmi les plus de 80 ans, seuls 17,5 % vivent en institution (5). Nombreux sont les octogénaires et nonagénaires qui gardent une qualité de vie correcte et une certaine autonomie.

## INCIDENCE – MORBIMORTALITE

### INCIDENCE

Il existe peu de données sur l'incidence des cardiopathies ischémiques chez les sujets âgés en France. La fréquence des syndromes coronariens aigus (SCA) est estimée à 175 000 cas par an d'après des données anciennes (6) et l'on évalue à 112 000 le nombre d'infarctus myocardiques par an.

Dans le registre international Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) (7), recensant les SCA de 102 hôpitaux, 25,7 % des patients hospitalisés pour SCA sont âgés de 75 ans et plus.

Le registre européen Acute Coronary Syndrome II (ACS II) (8) a été conduit en 2004 sur 190 centres hospitaliers européens. Les personnes de plus de 70 ans représentaient 40 % de l'ensemble des SCA notifiés.

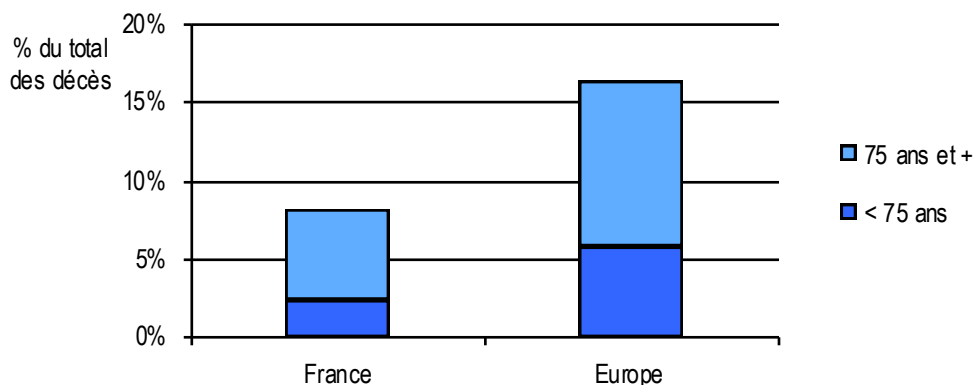
En France, le registre alsacien de Gottwalles (9) a inclus 1672 patients entre 1999 et 2003. Le groupe des personnes de plus de 75 ans représentait 20 % de l'effectif de ce registre.

### MORTALITE

Le taux de mortalité par cardiopathie ischémique en France est le plus bas d'Europe (10) : il est de 85,4 pour 100 000 habitants pour les hommes et 35,1 pour 100 000 habitants pour les femmes (la moyenne européenne est respectivement de 167,6 et 86,4 pour 100 000 habitants).

En France en 2002, les cardiopathies ischémiques ont été responsables de 43 600 décès (11) (soit 8,1 % de l'ensemble des décès), dont 70 % ont plus de 75 ans. Les données pour l'Union Européenne (12) sont encore plus marquées puisque les cardiopathies ischémiques représentent pour la même année 16,2 % des décès (785 000 morts), dont 64 % ont plus de 75 ans.

**Figure 2 – Mortalité par cardiopathie ischémique en France et en Europe selon l'âge (en % du nombre total de décès)**



# **SPECIFICITE DE LA MALADIE CORONARIENNE CHEZ LE SUJET AGE**

## **LES REGISTRES DE PATIENTS**

Plusieurs registres ont été tenus pour caractériser les patients atteints de SCA, pour suivre l'évolution des pratiques, et pour mesurer l'impact des recommandations sur la morbidimortalité des cardiopathies ischémiques. Par rapport aux essais prospectifs randomisés dont les critères d'inclusion sont souvent stricts, ils permettent d'avoir un panorama plus proche des populations « de la vie courante » et des pratiques quotidiennes.

Devlin a tenu un registre régional aux États-Unis au début des années 1990, qui comparait les facteurs de risque selon l'âge (13).

Deux grands registres sont particulièrement intéressants car ils sont à la fois récents et l'échantillon des patients suivis est important.

- ▶ Le registre GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) regroupe 102 centres hospitaliers dans 14 pays. Les données de 24265 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu ont été recueillies d'avril 1999 à septembre 2002 ;
- ▶ Le registre ACS II (European Heart Survey – Acute Coronary Syndrome II) tenu entre mars et octobre 2004 a réuni 6385 patients hospitalisés pour SCA. Ces patients étaient issus de 190 hôpitaux de 32 pays.

En France 3 registres de patients ont été tenus récemment ;

- ▶ USIC 2000 (Unité de Soins Intensifs de Cardiologie) tenu en 2000 (14). Il a réuni 2320 patients issus de 369 centres hospitaliers (publics ou privés) français ;
- ▶ ELIAGE (Évaluation de la prise en charge cardiovasculaire du sujet âgé) (15) conduite en 2003 auprès de 2019 patients de plus de 70 ans lors du suivi ambulatoire chez des cardiologues ; ELIAGE-MG (16) a été réalisé la même année auprès de 3247 patients de plus de 70 ans suivis par des médecins généralistes ;
- ▶ Le registre Alsacien de Gottwalles (9) tenu entre 1999 et 2002 a réuni 1672 patients ayant fait un SCA avec élévation du segment ST (SCA ST+), notamment des patients de plus de 75 ans.



## FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire varie selon l'âge (17). Chez les sujets de moins de 65 ans, le patient type est plutôt un homme, fumeur et hypercholestérolémique. En revanche après 80 ans, il s'agit plutôt d'une femme hypertendue. Les registres GRACE et ACS II donnent un aperçu de la prévalence de chaque facteur de risque selon l'âge. On peut par ailleurs s'appuyer sur les registres régionaux de Devlin (13) et de Gottwalles (9).

### Âge

L'âge est le plus puissant des facteurs de risque : 70 % des individus décédés de cardiopathie ischémique ont plus de 75 ans (figure 3). L'incidence de survenue d'un événement coronarien est multipliée par 1,35 à 1,47 à chaque décennie (18). Le nombre maximal d'hospitalisations se situe dans la tranche d'âge 75-84 ans (19).

### Sexe

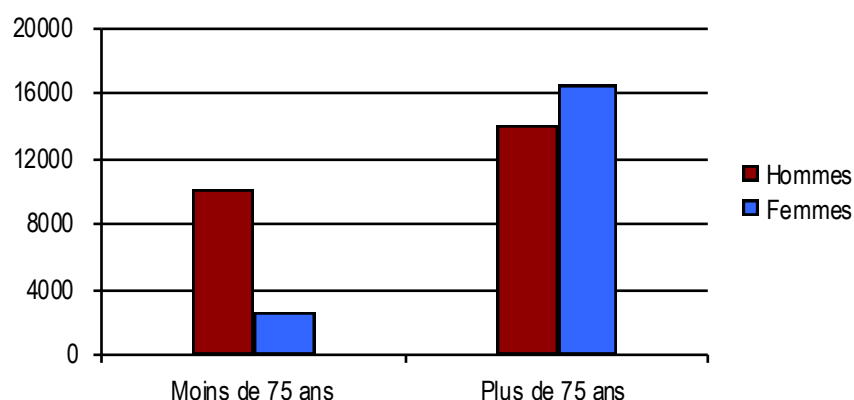
Avant 65 ans, l'incidence de la maladie coronaire est beaucoup plus forte chez les hommes. Dans le registre de Gottwalles (9), le sex-ratio avant 75 ans est de 4,43 alors que chez les patients plus âgés il est de 1.

Behar (8) tire les mêmes conclusions à partir du registre ACS II. Avant 70 ans, 79 % des patients sont des hommes. Après 80 ans, ils ne représentent plus que 48 % des patients. Et l'on peut observer le même phénomène à partir des données de GRACE (7).

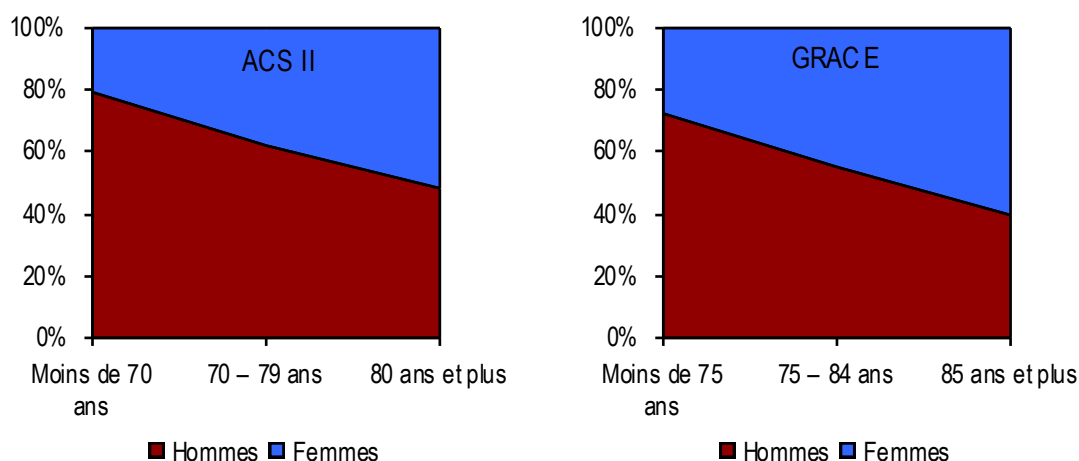
Les données de mortalité de l'année 2002 (11) (annexe 1) conduisent au même constat : sex-ratio à 3,79 avant 65 ans contre 0,85 après 75 ans. Après 85 ans le sex-ratio chute même à 0,51.

La femme est en quelque sorte protégée par ses hormones jusqu'à la ménopause. Au-delà, l'incidence des maladies cardiovasculaires rejoint progressivement celle des hommes.

**Figure 3** – Nombre de décès par cardiopathie ischémique en 2002 selon l'âge et le sexe (données brutes)



**Figure 4** – Répartition des patients dans les registres ACS II et GRACE selon l'âge et le sexe (%)

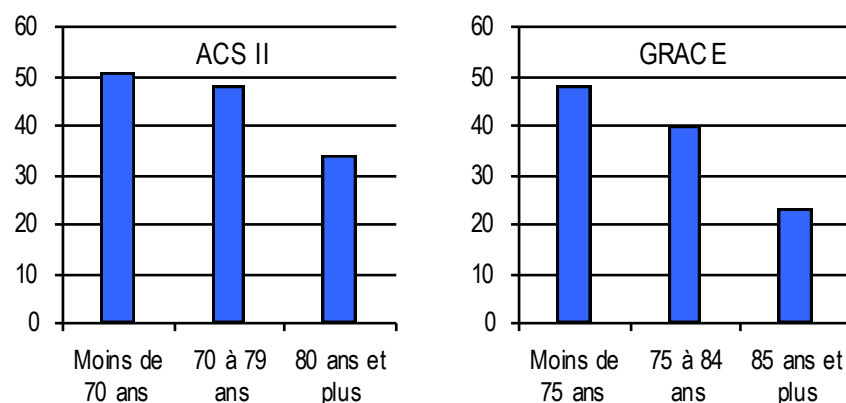


## Dyslipidémie

Dans les registres GRACE et ACS II l'hypercholestérolémie est moins fréquente chez les sujets âgés (figure 5). Devlin (13) retrouve 9 % de dyslipidémiques après 75 ans contre 26 % chez les patients plus jeunes. L'une des hypothèses avancée est que les patients dyslipidémiques ont une mortalité plus élevée plus jeunes. Gottwalles (9) retrouve des chiffres différents, mais ce registre est limité à l'Alsace et au SCA ST+ (la part de patients atteints d'hypercholestérolémie y est similaire quel que soit l'âge : 30 % chez les plus de 75 ans, contre 29 % chez les plus jeunes,  $p=NS$ ).

Quel que soit l'âge, l'hypercholestérolémie reste un facteur de risque cardiovasculaire : l'augmentation de 0,1 g/l du taux de cholestérol total multiplie par 1,7 chez l'homme et 1,95 chez la femme le risque d'évènement coronarien (18).

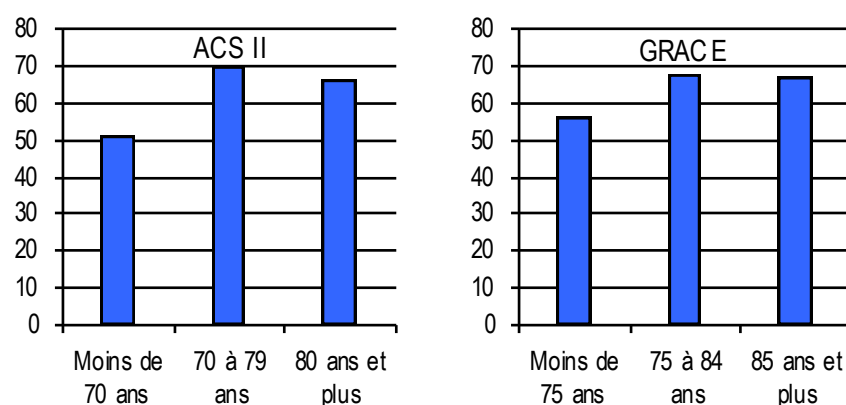
**Figure 5 – Pourcentage de patients hyperlipidémiques selon l'âge dans les registres ACS II et GRACE (%)**



## Hypertension artérielle

Elle est fréquente chez les sujets âgés. Elle touche 40 % des hommes et 50 % des femmes après 80 ans (17). Dans le registre de Gottwalles, parmi les patients hospitalisés pour infarctus, l'hypertension était significativement plus fréquente chez les sujets âgés de plus de 75 ans : 52 % contre 26 % chez les sujets plus jeunes. Le constat est le même avec les registres ACS II (51% avant 70 ans contre 66 % après 80 ans) et GRACE (56 % avant 75 ans, 67 % après 75 ans).

**Figure 6 – Pourcentage de patients hypertendus selon l'âge dans les registres ACS II et GRACE (%)**



## Diabète

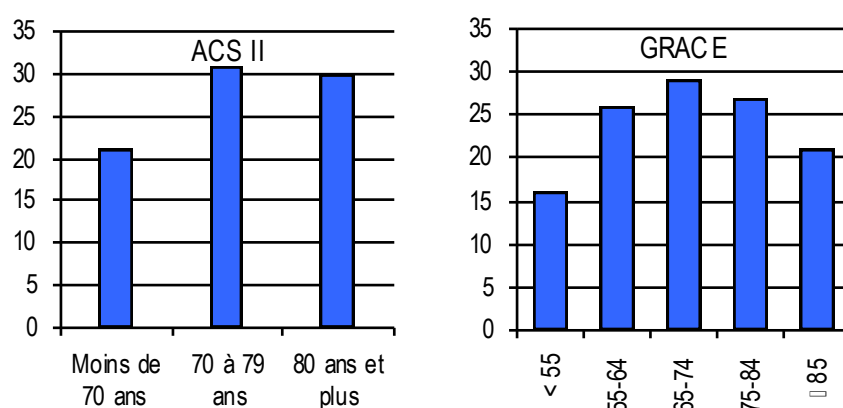
Le diabète voit sa fréquence augmenter avec l'âge : dans l'étude Framingham (20), il atteint 5,4 % des femmes et 7,7 % des hommes entre 55 et 64 ans, alors qu'entre 85 et 94 ans, les chiffres sont respectivement de 12 et 14 %. On retrouve la même différence parmi les

patients coronariens de l'étude Gottwalles (18 % de diabétiques après 75 ans contre 10 % pour les patients plus jeunes) et ACS II (30 % après 70 ans contre 21 % chez les patients moins âgés).

L'examen des données du registre GRACE révèle des chiffres plus nuancés : il semble exister un « pic » de fréquence du diabète dans la catégorie des 65-74 ans, puis la fréquence du diabète diminue. Devlin ne retrouvait pas de différence entre les groupes d'âge (32 % avant et après 75 ans).

Le diabète reste un facteur de risque cardiovasculaire indépendant quel que soit l'âge : Le risque relatif d'événements coronariens dans une population de patients de 80 ans coronariens connus ou non est de 1,7 en présence d'un diabète (18).

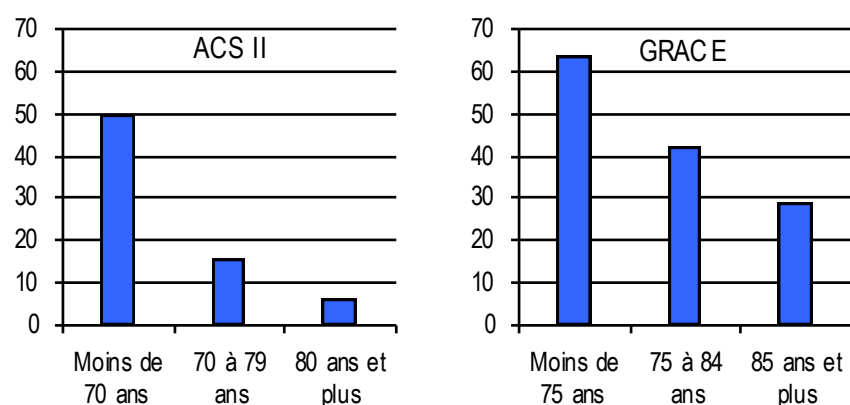
**Figure 7 – Pourcentage de patients diabétiques selon l'âge dans les registres ACS II et GRACE (%)**



## Tabagisme

La prévalence du tabagisme parmi les coronariens âgés est significativement inférieure à celle des coronariens plus jeunes : 50 % de fumeurs actifs avant 70 ans contre seulement 6 % après 80 ans (8) dans le registre européen. Les résultats sont les mêmes au regard des données de GRACE, de Devlin et de Gottwalles. Il est probable que les fumeurs non sevrés décèdent précocement et soient donc sous représentés parmi les populations très âgées. Le tabac reste un facteur de risque puissant dans toutes les classes d'âge : Aronow a mis en évidence un doublement des événements coronariens chez les fumeurs dont la moyenne d'âge était de 80 ans (18).

**Figure 8 – Pourcentage de fumeurs selon l'âge dans les registre ACS II et GRACE (%)**



**Tableau 1 – Caractéristiques des patients dans le registre de Gottwalles (9)**

| Variable                   | Patients de moins de 75 ans<br>(n=1330) | Patient de plus de 75 ans<br>(n=342) | P      |
|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Homme                      | 1085                                    | 171                                  |        |
| Femme                      | 245                                     | 171                                  |        |
| <b>Sex ratio (H/F)</b>     | <b>4,43</b>                             | <b>1</b>                             |        |
| Age moyen (ans)            | 57,3                                    | 80,2                                 |        |
| <b>Facteurs de risque*</b> |                                         |                                      |        |
| <b>Hypertension</b>        | <b>26 %</b> (184)                       | <b>52 %</b> (75)                     | < 0,01 |
| Hypercholestérolémie       | 29 % (204)                              | 30 % (43)                            | NS     |
| Hypertriglycéridémie       | 5,5 % (39)                              | 4 % (6)                              | NS     |
| Diabète de type 1          | 2,4 % (17)                              | 2,8 % (4)                            | NS     |
| <b>Diabète de type 2</b>   | <b>10 %</b> (71)                        | <b>18 %</b> (26)                     | < 0,01 |
| <b>Tabagisme non sevré</b> | <b>27 %</b> (187)                       | <b>5 %</b> (10)                      | < 0,01 |
| Tabagisme sevré            | 12 % (82)                               | 9 % (18)                             | NS     |

\* sur échantillon partiel (données non disponibles pour l'ensemble des patients de l'étude)

**Tableau 2 – Caractéristiques des patients dans le registre ACS II (8)**

| Variable                  | < 70 ans<br>(n=3852) | 70 – 79 ans<br>(n=1695) | ≥ 80 ans<br>(n=836) |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>Hommes (%)</b>         | <b>79 %</b>          | <b>62 %</b>             | <b>48 %</b>         |
| Age moyen (ans)           | 56,4                 | 74,3                    | 83,9                |
| <b>Facteurs de risque</b> |                      |                         |                     |
| Hypertension              | 51 %                 | 70 %                    | <b>66 %</b>         |
| Dyslipidémie              | <b>51 %</b>          | 48 %                    | 34 %                |
| Diabète                   | 21 %                 | 31 %                    | <b>30 %</b>         |
| Tabagisme non sevré       | <b>50 %</b>          | 16 %                    | 6 %                 |

**Tableau 3 – Caractéristiques des patients dans le registre GRACE (7)**

| Variable                  | < 75 ans<br>(n=17962) | 74 – 85 ans<br>(n=4776) | ≥ 85 ans<br>(n=1427) |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Hommes (%)</b>         | 71,7 %                | <b>54,4 %</b>           | <b>40,1 %</b>        |
| <b>Facteurs de risque</b> |                       |                         |                      |
| Hypertension              | 55,7 %                | <b>67,8 %</b>           | <b>65,6 %</b>        |
| Dyslipidémie              | <b>47,6 %</b>         | 39,4 %                  | 23,0 %               |
| Diabète                   | 24,0 %                | 26,8 %                  | 20,6 %               |
| Tabagisme                 | <b>64,4 %</b>         | 42,3 %                  | 28,9 %               |

**Tableau 4 – Caractéristiques des patients dans le registre de Devlin (13)**

| Variable                  | ≤ 75 ans<br>(n=687) | ≥ 85 ans<br>(n=307) |
|---------------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Femmes (%)</b>         | 31 %                | <b>56 %</b>         |
| <b>Facteurs de risque</b> |                     |                     |
| Hypertension              | 46 %                | <b>52 %</b>         |
| Dyslipidémie              | <b>26 %</b>         | 9 %                 |
| Diabète                   | 23 %                | 23 %                |
| Tabagisme                 | <b>50 %</b>         | 28 %                |

Les facteurs de risque restent donc les mêmes quel que soit l'âge, à l'exception du sexe qui est un facteur protecteur pour les femmes avant la ménopause, mais dont le bénéfice disparaît chez les personnes âgées. En revanche, la fréquence de certains facteurs de risque varie grandement avec l'âge :

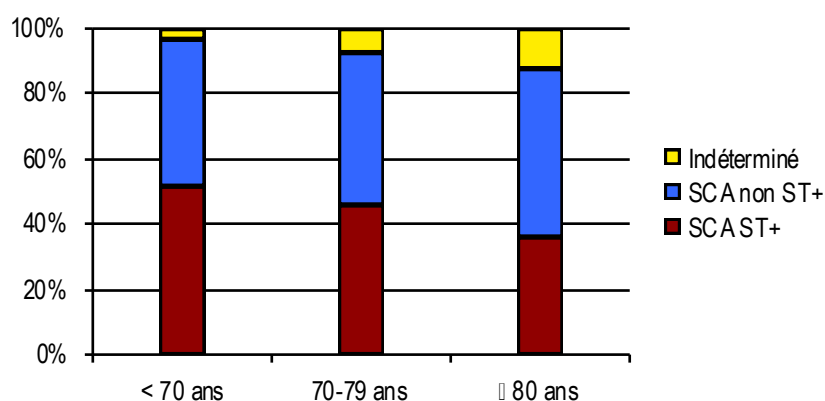
- On retrouve plus de patients hypertendus chez les sujets âgés,
- Mais moins d'hyperlipidémies et de fumeurs ;
- Les données concernant le diabète sont contradictoires selon les registres que l'on considère.

## PRESENTATION CLINIQUE DE L'INFARCTUS CHEZ LE SUJET AGE

### TYPE D'INFARCTUS SELON L'AGE

L'analyse des registres observationnels tend à montrer que la fréquence des SCA ST+ diminue avec l'âge, au profit des SCA non ST+. Dans le registre ACS II, les SCA ST+ représentent 52 % des SCA avant 70 ans contre 36 % après 80 ans.

Figure 9 – Type d'infarctus du myocarde selon l'âge

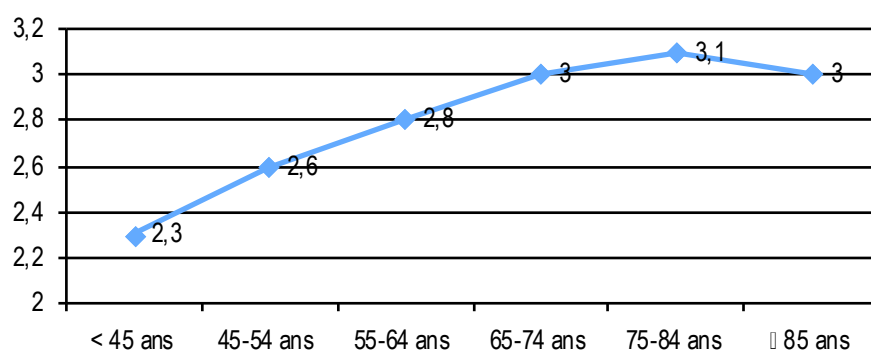


### SPECIFICITES CLINIQUES DE L'INFARCTUS DU SUJET AGE

Plusieurs particularités de la présentation clinique de l'infarctus chez le sujet âgé tendent à retarder sa prise en charge, ce qui n'est pas sans conséquence sur la morbidimortalité notamment dans la forme avec sus-décalage du segment ST qui bénéficie grandement d'une revascularisation mise en œuvre dans les plus brefs délais.

- Les patients âgés se présentent plus tardivement par rapport au début des symptômes : la reconnaissance précoce par le patient des symptômes d'infarctus est la première étape indispensable conduisant à la prise en charge adaptée (concept *onset to needle* ou *onset to balloon*). Dans le registre ACS II, le délai médian d'appel est plus long de 30 minutes chez les personnes de plus de 75 ans. Dans le registre GRACE, le délai médian d'appel augmente de façon quasiment linéaire avec l'âge (21) (figure 10).

**Figure 10** – Délai médian d'appel en heures (du début des symptômes à l'appel), registre GRACE



- Ils ont plus fréquemment un bloc de branche gauche : dans le registre américain NRMI (22) seuls 5 % des patients de moins de 65 ans ont un bloc de branche gauche contre 33,8 % après 85 ans.
- Il existe plus fréquemment une insuffisance cardiaque gauche d'emblée chez les sujets âgés : 44,6 % des patients de plus de 85 ans ont un score de Killip supérieur ou égal à 2 contre 11,7 % avant 65 ans (23) dans le registre NRMI. On retrouve la même tendance dans le registre ACS II où 30 % des patients de plus de 80 ans ont un score de Killip supérieur ou égal à 2 contre 14 % avant 70 ans.
- Les infarctus indolores sont nettement plus fréquents : 44 à 51 % après 75 ans contre 10 à 20 % avant 65 ans (13,23), même en l'absence de diabète.
- Ces atypies de présentation entraînent plus souvent une errance du diagnostic chez les sujets âgés. Jusqu'à 24 % des patients de plus de 85 ans ont un diagnostic initial *extra-cardiaque* dans le registre NRMI contre seulement 5 % avant 65 ans.

**Tableau 5** – Présentation clinique des patients selon l'âge dans le registre ACS II (%)

| ACS II                    | < 70 ans<br>(n=3852) | 70 – 79 ans<br>(n=1695) | ≥ 80 ans<br>(n=836) |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| Douleur angineuse typique | 84 %                 | 79 %                    | 69 %                |
| Douleur atypique          | 9 %                  | 9 %                     | 11 %                |
| Arythmie et syncope       | 1 %                  | 3 %                     | 4 %                 |
| Killip I                  | 85 %                 | 73 %                    | 60 %                |
| Killip II                 | 11 %                 | 20 %                    | 27 %                |
| Killip III                | 2 %                  | 5 %                     | 10 %                |
| Killip IV                 | 1 %                  | 2 %                     | 3 %                 |

La symptomatologie de l'infarctus est souvent atypique chez le sujet âgé, se présentant souvent avec une dyspnée ou une douleur abdominale pour seul symptôme. Le retard à la prise en charge médicale, un diagnostic plus tardif et une présentation initiale plus grave pénalisent le patient âgé dont le pronostic au cours de l'infarctus est beaucoup plus sombre que celui des sujets jeunes.



# PRONOSTIC DE LA MALADIE CORONARIENNE CHEZ LE SUJET AGE

## COMPLICATIONS HOSPITALIERES

Toutes les complications hospitalières sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Les tableaux 6 et 7 reprennent les événements notifiés dans les registres ACS II et GRACE selon l'âge. Il y a 6 fois plus de chocs cardiogéniques chez les patients les plus âgés comparés aux plus jeunes (9,8 % contre 1,6 % respectivement). Les hémorragies majeures et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont plus fréquents à un âge avancé.

**Tableau 6 – Fréquence des complications durant l'hospitalisation dans le registre ACS II (%)**

| ACS II                     | < 70 ans<br>(n=3852) | 70 – 79 ans<br>(n=1695) | ≥ 80 ans<br>(n=836) |
|----------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| Choc cardiogénique         | 2,3 %                | 3,6 %                   | 7,1 %               |
| Fibrillation auriculaire   | 1,9 %                | 4,5 %                   | 6,9 %               |
| Hémorragie majeure         | 0,9 %                | 2 %                     | 2,3 %               |
| AVC                        | 2,9 %                | 2,9 %                   | 4,6 %               |
| Complications mécaniques   | 0,6 %                | 0,9 %                   | 1,4 %               |
| Fibrillation ventriculaire | 2,5 %                | 1,8 %                   | 2 %                 |

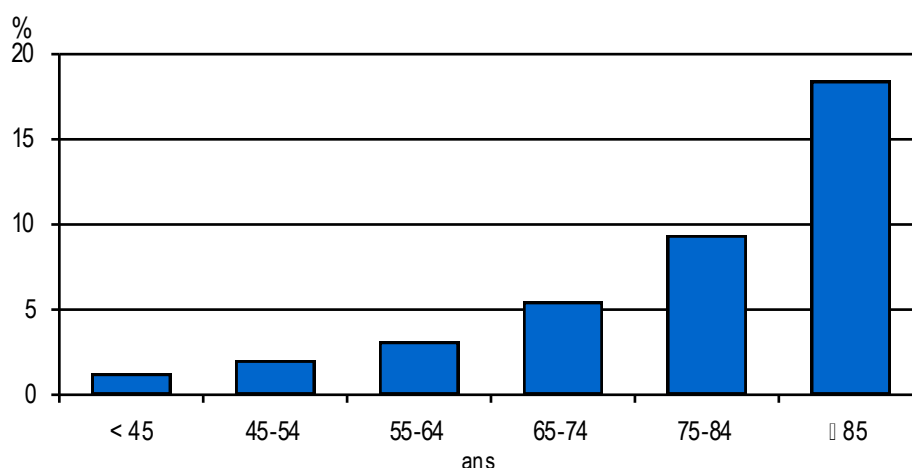
**Tableau 7 – Fréquence des complications hospitalières dans le registre GRACE (%)**

| ACS II             | < 45 ans<br>(n=1510) | 45–54 ans<br>(n=4084) | 55–64 ans<br>(n=5600) | 65–74 ans<br>(n=6768) | 75-84 ans<br>(n=4776) | ≥ 85 ans<br>(n=1427) |
|--------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Choc cardiogénique | 1,6 %                | 2,6 %                 | 3,5 %                 | 4,8 %                 | 6,3 %                 | 9,8 %                |
| Hémorragie majeure | 2,3 %                | 2,8 %                 | 2,9 %                 | 4,1 %                 | 5,3 %                 | 6,6 %                |
| AVC                | 0,6 %                | 0,5 %                 | 1,0 %                 | 1,3 %                 | 1,5 %                 | 1,6 %                |

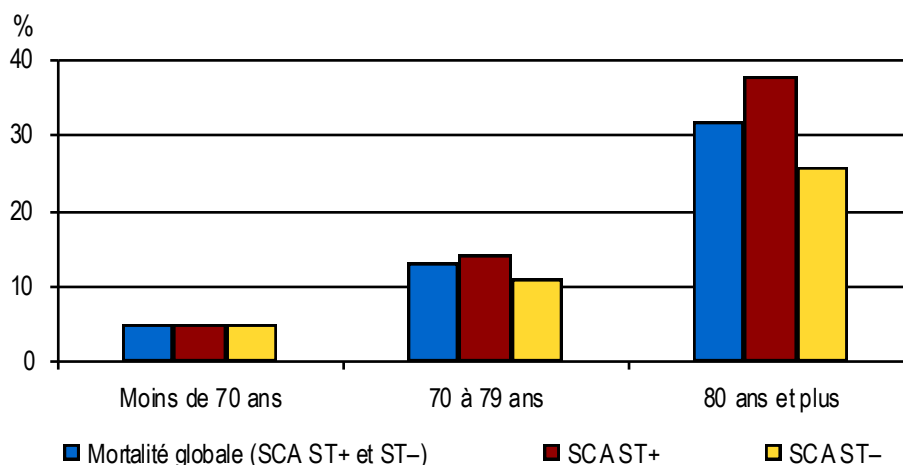
## MORTALITE

Malgré l'amélioration de la prise en charge des syndromes coronariens des sujets âgés, le pronostic reste très sombre : dans le registre ACS II la mortalité hospitalière est de 2,1 % avant 70 ans contre 11,9 % après 80 ans ; dans le registre GRACE la mortalité hospitalière croît avec l'âge (1,3 % avant 45 ans, 18,4 % après 85 ans). À un an, elle est respectivement de 5 % et 32 % (Figure 12). Si l'on ne considère que les SCA ST+, le pronostic est encore plus sombre avec une mortalité de 38 % après 80 ans.

**Figure 11 – Mortalité hospitalière dans le registre GRACE (%)**



**Figure 12 – Mortalité à un an selon les groupes d'âge dans le registre ACS II (%)**



Le coronarien *typique* à 50 ans est un homme fumeur, dyslipidémique et en surpoids. À 80 ans, c'est indifféremment un homme ou une femme avec hypertension, ne fumant pas et ayant souvent un bilan lipidique normal. Le patient âgé se présente plus tardivement après le début des symptômes ; les signes d'appel sont souvent trompeurs et l'infarctus est souvent d'emblée associé à des complications (notamment insuffisance cardiaque).

Ces notions épidémiologiques sont intéressantes pour éclairer le raisonnement du clinicien devant une douleur thoracique chez le sujet âgé, notamment pour ne pas méconnaître un infarctus chez une femme âgée n'ayant pour seul facteur de risque qu'une hypertension artérielle. Elles mettent aussi en évidence le poids de la mortalité de la maladie coronarienne chez ces patients. En nombre absolu, les patients jeunes représentent la majorité des infarctus vus, mais ils ne sont qu'une minorité à décéder de leur cardiopathie. C'est donc chez les patients les plus âgés qu'on peut espérer le plus grand bénéfice sur la mortalité.

# PHARMACOLOGIE ET AGE

## CONSEQUENCES DU VIEILLISSEMENT SUR L'ACTION DES MEDICAMENTS (24,25)

Le vieillissement peut avoir des conséquences sur la pharmacocinétique des médicaments par plusieurs mécanismes :

- ▶ Altération de la fonction rénale (réduction néphronique), dont il convient de tenir compte pour les médicaments à élimination rénale ;
- ▶ Tendance à l'hypoprotidémie et à l'hémoconcentration notamment chez les patients dénutris. Il existe un risque potentiel de surdosage des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (aspirine) ;
- ▶ Perte ostéo-musculaire et gain adipeux : les distributions masse grasse – masse maigre et donc les volumes de distribution sont modifiés. Les médicaments hydrophiles comme les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IEC) ont une concentration plus élevée lors des premières prises. Les médicaments lipophiles (comme les bêtabloquants) ont tendance à être stockés puis être relargués ;
- ▶ Modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique qui peut entraîner une plus grande sensibilité aux médicaments agissant au niveau du système nerveux central ;
- ▶ On observe avec le vieillissement une diminution du flux sanguin hépatique, de la masse hépatique et de ses capacités métaboliques. Cela peut conduire à une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments à métabolisme hépatique : propranolol, labétolol, vérapamil, diltiazem, warfarine.

D'autre part le vieillissement entraîne des modifications de la pharmacodynamie des médicaments. Le vieillissement du cœur se traduit par une perte de tissu nodal, une diminution du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque. Cela se traduit par une sensibilité accrue aux médicaments et par des fenêtres thérapeutiques réduites.

La fragilité osseuse nécessite de rechercher particulièrement l'apparition d'une hypotension orthostatique en raison du risque fracturaire.

Ces modifications physiologiques coexistent le plus souvent avec de multiples pathologies et sont aggravées par des épisodes aigus intercurrents (déshydratation, décompensation cardiaque, maladie infectieuse...). Ces épisodes intercurrents expliquent que même des médicaments pris depuis très longtemps peuvent être à l'origine d'accident médicamenteux.

# CLASSES PHARMACOLOGIQUES ET PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES ATTENDUS

## BETABLOQUANTS

### PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (26)

Les bêtabloquants s'opposent aux effets bêta-adrénergiques des catécholamines par antagonisme compétitif au sein des récepteurs. Leurs propriétés peuvent largement être expliquées par la connaissance de la réponse à la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques et sont résumées dans le tableau 8.

**Tableau 8** – Effet des bêtabloquants sur différents organes cibles, d'après Westfall (26)

| Organe                        | Effet                                        | Type de récepteur           |
|-------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Coeur</b>                  |                                              |                             |
| - Nœud sino-auriculaire       | Chronotrope –                                | $\beta_1 > \beta_2$         |
| - Oreillette                  | Inotrope –, dromotrope –                     | $\beta_1 > \beta_2$         |
| - Nœud auriculo-ventriculaire | Chronotrope –, dromotrope –                  | $\beta_1 > \beta_2$         |
| - Réseau de His-Purkinje      | Chronotrope –, dromotrope –                  | $\beta_1 > \beta_2$         |
| - Ventricules                 | Inotrope –, dromotrope –, bathmotrope –      | $\beta_1 > \beta_2$         |
| <b>Artères</b>                | Vasoconstriction                             | $\beta_2$                   |
| <b>Veines</b>                 | Vasoconstriction                             | $\beta_2$                   |
| <b>Œil</b>                    | Diminution de la pression intraoculaire      | $\beta_2$                   |
| <b>Trachée et bronches</b>    | Bronchoconstriction                          | $\beta_2$                   |
| <b>Reins</b>                  | Diminution de la sécrétion de rénine         | $\beta_1$                   |
| <b>Foie</b>                   | Diminution de la glycogénolyse               | $\beta_2$                   |
| <b>Pancreas</b>               | Diminution de la sécrétion des îlots $\beta$ | $\beta_2$                   |
| <b>Cellules adipeuses</b>     | Diminution de la lipolyse                    | $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ |

L'effet des bêtabloquants s'exerce principalement au niveau cardiovasculaire. Ils s'opposent au tonus orthosympathique de base et à l'action des décharges de catécholamines dans les situations de stress ou à l'effort. Les effets inotrope et chronotrope négatifs sont responsables d'une diminution de la consommation en oxygène du myocarde. La baisse concomitante du débit cardiaque est partiellement compensée par une augmentation des résistances périphériques, de la pression télédiastolique et de la durée de la systole. Lors des prises prolongées, on observe secondairement une normalisation des résistances périphériques, qui explique l'effet anti-hypertenseur des bêtabloquants.

Certains bêtabloquants dits  $\beta_1$ -sélectifs ou cardiosélectifs exercent leur action essentiellement sur les récepteurs  $\beta_1$  cardiaques. Ils sont moins susceptibles d'entraîner des effets secondaires périphériques comme un bronchospasme, mais on manque encore de recul clinique.

## **EFFETS INDESIRABLES (27)**

Les effets indésirables les plus sévères des bêtabloquants sont cardiovasculaires et bronchopulmonaires.

Leur activité chronotrope et inotrope négative est susceptible de décompenser une insuffisance cardiaque préexistante ou d'aggraver un bloc auriculo-ventriculaire. Indépendamment de l'état cardiaque sous-jacent, ils peuvent entraîner une bradycardie ou une hypotension. L'arrêt brutal d'un bêtabloquant peut exacerber une insuffisance coronarienne, pouvant aller jusqu'à un infarctus voire une mort subite.

L'activité vasoconstrictrice par l'intermédiaire des récepteurs  $\beta_2$  périphériques peut aggraver une claudication intermittente ou une maladie de Raynaud. Certains patients décrivent une sensation de froideur des extrémités.

Chez les patients asthmatiques ou souffrant d'un syndrome obstructif, les bêtabloquants peuvent déclencher un bronchospasme. Les effets sur la musculature bronchique des molécules  $\beta_1$  cardio-sélectives sont théoriquement moins prononcés, mais les applications cliniques sont encore incertaines. À ce jour, tous les bêtabloquants partagent les mêmes contre-indications chez les asthmatiques.

Les effets indésirables des bêtabloquants sont résumés dans le tableau 9.

**Tableau 9 – Effets indésirables des bêtabloquants**

---

### **Cardiovasculaires**

- Décompensation d'une insuffisance cardiaque
- Aggravation d'un bloc auriculo-ventriculaire
- Bradycardie
- Hypotension
- Exacerbation d'une insuffisance coronarienne en cas d'arrêt brutal
- Aggravation d'une claudication intermittente ou d'un syndrome de Raynaud

### **Bronchopulmonaires**

- Bronchospasme

### **Métaboliques**

- Hypoglycémie
- Perturbation du bilan lipidique (augmentation des VLDL, diminution du HDL) (28)

### **Neurologiques**

- Céphalées
- Dépression
- Vertiges
- Hallucinations
- Confusion
- Troubles du sommeil
- Fatigue
- Paresthésies, neuropathies périphériques

### **Digestifs**

- Nausées, vomissements
- Diarrhée, constipation
- Douleurs abdominales

### **Autres**

- Impuissance
  - Psoriasis
-

## IATROGENIE DES BETABLOQUANTS DANS LA LITTERATURE

Les études de tolérance des bêtabloquants sont rares et leurs résultats ne sont pas homogènes. Elles concernent principalement leur indication dans l'insuffisance cardiaque. Les données intéressant spécifiquement les patients âgés sont très parcellaires. Si on dispose la plupart du temps du total des interruptions de traitement, le motif exact est rarement détaillé.

Butler (29) a étudié la tolérance des bêtabloquants (carvédilol et métoprolol) chez 268 patients souffrant d'insuffisance cardiaque. L'âge moyen des sujets était de 59 ans ; le taux d'interruption de traitement était de 19 %. Le tableau 10 reprend la fréquence des effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

**Tableau 10 – Effets indésirables des bêtabloquants chez des patients insuffisants cardiaques (29)**

| Effets indésirables | %  |
|---------------------|----|
| Prise de poids      | 59 |
| Fatigue             | 56 |
| Vertiges            | 41 |
| Dyspnée             | 29 |
| Hypotension         | 21 |
| Bradycardie         | 19 |

**Tableau 11 – Motifs d'interruption de traitement (29)**

| Motifs d'interruption de traitement | %  |
|-------------------------------------|----|
| Fatigue                             | 30 |
| Hypotension                         | 28 |
| Vertiges                            | 13 |
| Dyspnée                             | 8  |
| Bradycardie                         | 8  |
| Autres                              | 13 |

Ko (30) a colligé dans une méta-analyse les événements iatrogènes de 9 essais cliniques réalisés dans le cadre d'une insuffisance cardiaque chronique. La moyenne d'âge s'étend de 49 à 67 ans selon les études. Le tableau 12 résume la fréquence des événements iatrogènes enregistrés, ainsi que les arrêts de traitement.

**Tableau 12 – Effets indésirables des bêtabloquants dans la méta-analyse de Ko**

|                        | Nombre d'évènements/total des patients (%) |         | Nombre d'arrêts/total des patients (%) |         |
|------------------------|--------------------------------------------|---------|----------------------------------------|---------|
| Insuffisance cardiaque | 625/2379                                   | (26,3%) | 108/3301                               | (3,3%)  |
| Hypotension            | 535/7057                                   | (7,6%)  | 29/4263                                | (0,68%) |
| Vertiges               | 1117/5196                                  | (21,5%) | 33/4049                                | (0,82%) |
| Bradycardie            | 400/7057                                   | (5,7%)  | 32/4263                                | (0,75%) |
| Fatigue                | 953/4040                                   | (23,6%) | 20/2893                                | (0,69%) |

Une équipe italienne a étudié la tolérance du carvédilol dans le cadre d'une insuffisance cardiaque chez des sujets de plus de 70 ans (31). Cent-vingt patients hospitalisés pour insuffisance ventriculaire gauche (FEVG < 40 %) ont reçu du carvédilol durant la phase hospitalière. Sur les 116 survivants, 10 ont dû interrompre le traitement (soit 8,6 %).

Aronow (32) a réalisé une étude sur l'effet du propranolol chez des patients âgés (âge moyen 81 ans) souffrant d'arythmie ventriculaire complexe. Le propranolol a été interrompu chez 11 % des patients en raison d'effets indésirables.

## ASPIRINE

### PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (33)

L'aspirine bloque la cyclo-oxygénase par acétylation d'une sérine à proximité du site actif de l'enzyme. Au niveau plaquettaire, l'inhibition de cette enzyme (COX-1) bloque la production du thromboxane A<sub>2</sub> et l'agrégation plaquettaire. L'inactivation complète de la COX-1 est obtenue avec une prise quotidienne de 75 à 100 mg/j d'aspirine et persiste durant toute la durée de vie des plaquettes (7 à 10 jours).

### EFFETS INDESIRABLES

Le risque hémorragique est le plus sévère surtout dans ses localisations cérébrales et digestives. Plusieurs études suggèrent que l'aspirine a une toxicité digestive dose dépendante (27). Une analyse des données de l'essai Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) suggère que le taux de saignements majeurs augmente avec les doses d'aspirine (34) : 2,0 % pour des doses d'aspirine inférieures à 100 mg/j, 2,3 % entre 100 et 200 mg/j et 4,0% au-delà de 200 mg/j d'aspirine.

Les autres effets sont plus rarement rencontrés (cf. tableau 13).

**Tableau 13 – Effets indésirables de l'aspirine****Hémorragies (dont intracrâniennes et digestives)****Hématologiques (27)**

- Thrombopénie
- Anémie
- Agranulocytose
- Pancytopenie

**Allergie****Autres**

- Hypoglycémie
- Collapsus cardiovasculaires lors d'intoxication
- Hépatopathie avec élévation des transaminases
- Syndrome de Reye (encéphalopathie et hépatopathie), exceptionnel après 12 ans

**IATROGENIE DE L'ASPIRINE DANS LA LITTERATURE**

Le risque hémorragique faisant peser un risque vital au patient, les recherches concernant la iatrogénie de l'aspirine se sont essentiellement attachées à vérifier la balance bénéfice–risque de ce traitement.

Dans la méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration (35), la balance bénéfice–risque de l'aspirine est largement positive, puisqu'elle permet d'éviter 36 événements graves contre 1 saignement extracrânien majeur pour 1000 patients traités sur la période de l'étude.

La Société Européenne de Cardiologie a publié une synthèse sur l'utilisation des antiagrégants plaquettaires (36). La balance bénéfice–risque est largement favorable en post-infarctus :

**Tableau 14 – Balance bénéfice risque de l'aspirine dans diverses situations cliniques d'après Patrono (36)**

|                                                 | Bénéfices (nombre d'évènements vasculaires graves évités pour 1000 patients traités/an) | Risques (nombre de saignements gastro-intestinaux majeurs pour 1000 patients traités/an) |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hommes à risque cardiovasculaire de bas à élevé | 1–2                                                                                     | 1–2                                                                                      |
| Hypertension artérielle essentielle             | 1–2                                                                                     | 1–2                                                                                      |
| Angine de poitrine stable                       | 10                                                                                      | 1–2                                                                                      |
| Antécédent d'infarctus du myocarde              | 20                                                                                      | 1–2                                                                                      |
| Angor instable                                  | 50                                                                                      | 1–2                                                                                      |

L'essai Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) (37) a comparé l'aspirine au clopidogrel chez 19 185 patients en prévention vasculaire secondaire. Il donne la fréquence des effets indésirables de ces deux molécules (tableau 15).



**Tableau 15 – Fréquence des effets indésirables dans l'essai CAPRIE (37)**

| Effet indésirable                          | Aspirine      | Clopidogrel   |
|--------------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Arrêt de traitement pour iatrogénie</b> | <b>11,92%</b> | <b>11,94%</b> |
| Neutropénie                                | 0,17%         | 0,10%         |
| Thrombopénie                               | 0,26%         | 0,26%         |
| Hémorragies                                | 9,28%         | 9,27%         |
| – hémorragie gastro-intestinale sévère     | 0,71%         | 0,49%         |
| – hémorragie intracrânienne                | 0,42%         | 0,31%         |
| Troubles digestifs                         | 29,8%         | 27,1%         |

## CLOPIDOGREL

### PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (36)

Le clopidogrel est un analogue de la ticlopidine dont il diffère par l'addition d'un radical carboxyméthyl (38). Il est inactif in vitro, nécessitant une biotransformation hépatique pour être actif (39).

Le clopidogrel inhibe de façon irréversible la liaison de l'adénosine-diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire (P2Y<sub>12</sub>) et empêche ainsi la transduction du signal qui conduit à l'agrégation. L'effet est maximum après 5 à 6 jours de traitement (38) et se poursuit 10 jours après la dernière prise, ce qui correspond à la durée de vie des plaquettes.

### EFFETS INDESIRABLES (27)

Comme la ticlopidine, le clopidogrel est responsable de troubles hématologiques : neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie voire pancytopenie. Néanmoins la fréquence de ces troubles est beaucoup moins importante qu'avec la ticlopidine et ne nécessite pas de surveillance biologique systématique. En Australie, sur 4 millions de prescriptions de clopidogrel, 88 notifications de troubles hématologiques ont été enregistrées ; c'est à comparer aux 84 notifications pour 160 000 prescriptions de ticlopidine (40).

Comme les autres anti-agrégants, le clopidogrel peut être responsable d'hémorragies. En 2003, l'Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) a reçu 130 notifications d'hémorragies pour 1,3 millions de prescriptions. Dans 27 cas, le clopidogrel était administré seul. Dans les autres cas, il était associé à un ou plusieurs autres traitements favorisant le risque hémorragique (40).

Les effets indésirables retrouvés avec le clopidogrel sont résumés dans le tableau 16.

**Tableau 16 – Effets indésirables du clopidogrel**

---

**Hémorragies (dont intracrâniennes et digestives)**

**Hématologiques (27,40)**

- Neutropénie
- Agranulocytose
- Thrombopénie
- Anémie
- Pancytopenie

**Digestifs**

- Douleurs abdominales
- Diarrhées
- Dyspepsie
- Ulcères gastriques ou duodénaux, gastrites
- Nausées
- Constipation
- Hépatite cholestatique (exceptionnel) (41)

**Neurologiques**

- Céphalées
- Paresthésies
- Vertiges

**Hypersensibilité**

- Angio-œdème
- Fièvre
- Rash cutané

**Autres**

- Arthrite (exceptionnel) (42)
  - Glomérulonéphrite avec syndrome néphrotique (43)
- 

## **IATROGENIE DU CLOPIDOGREL DANS LA LITTÉRATURE**

L'essai CAPRIE (37) recense les effets indésirables les plus fréquents associés au clopidogrel (cf. tableau 15). Comme pour l'aspirine, l'essentiel des publications porte sur le risque hémorragique, notamment en association à l'aspirine. Dans l'essai CURE (44) l'association aspirine + clopidogrel était responsable de 2,2 % de saignements majeurs. Dans l'essai Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) (45), réalisé auprès de 15 603 patients (âge moyen 64 ans, de 39 à 95 ans), l'association aspirine–clopidogrel était responsable de 2,1 % de saignements modérés et 1,7 % de saignements sévères.

## **STATINES**

### **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES (46)**

Les statines (alias inhibiteurs de l'HMG-coenzyme A réductase) sont les plus efficaces et les mieux tolérés des traitements des dyslipidémies. Ce sont des inhibiteurs compétitifs réversibles de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase qui catalyse une des premières étapes de la biosynthèse du cholestérol. Les statines diminuent la concentration plasmatique de LDL cholestérol de 20 à 50 % selon la dose et la molécule utilisée. Plusieurs études montrent une élévation de 5 à 10 % du HDL cholestérol. Les

statines permettent aussi une diminution du taux plasmatique des triglycérides. L'effet est d'autant plus marqué que le taux de triglycérides est élevé (47).

Bien que les statines exercent leurs effets sur la morbidité cardiovasculaire majoritairement grâce à l'amélioration du profil lipidique, un certain nombre d'effets potentiellement cardioprotecteurs ont été décrits. Néanmoins, leurs mécanismes ne sont pas clairement établis. Il reste à découvrir s'il s'agit d'effets de classe ou s'ils diffèrent selon les molécules, et s'ils sont cliniquement ou biologiquement significatifs.

- ▶ Les statines augmentent la production de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire ;
- ▶ Elles augmentent la stabilité de la plaque d'athérome ;
- ▶ Elles diminuent le taux de C-réactive protéine (CRP) qui semble être un marqueur indépendant de risque cardiovasculaire ;
- ▶ Elles réduisent l'oxydation des lipoprotéines *in vivo* et *in vitro*. Cette oxydation semble jouer un rôle important dans la capture des lipoprotéines par les macrophages ;
- ▶ Les statines semblent posséder une activité anti-agrégante et elles diminuent le taux de fibrinogène, qui est un marqueur de risque cardiovasculaire lorsqu'il est élevé.

### **EFFETS INDESIRABLES**

Les statines sont des traitements particulièrement bien tolérés. Les deux principaux effets indésirables qu'on leur attribue sont des perturbations du bilan hépatique et surtout des myalgies.

Les essais contre placebo ayant étudié simvastatine, pravastatine, lovastatine et atorvastatine à des doses allant de 10 à 40 mg/j, ont mis en évidence 1 à 3 % de triplement des transaminases, contre 1,1 % pour le placebo (48). Aucune insuffisance hépatique n'a été rapportée dans ces essais. 30 cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère ont été notifiés à la Food and Drug Administration entre 1987 et 2000, soit une personne par million de patients traités et par an. Il est proposé de doser les ALAT 3 mois après le début du traitement chez les personnes recevant des doses de 80 mg/j (ou 40 mg/j de rosuvastatine).

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits avec les statines sont des atteintes musculaires. Les signes cliniques sont des douleurs musculaires diffuses, des crampes, une faiblesse musculaire. Des myalgies sans gravité ont été rapportées au cours des essais cliniques avec une fréquence de 1 à 6 %. Elles peuvent être associées à une élévation de l'activité créatine kinase sérique (CPK), observée chez 3 à 5 % des patients sous statines. Elles sont souvent transitoires même en cas de poursuite des statines. Des élévations de l'activité créatine kinase sérique de l'ordre de 10 fois la valeur de référence surviennent avec une fréquence de 0,1 à 0,5 % (49).

Des atteintes musculaires sans élévation de l'activité créatine kinase sérique sont possibles, mais rares (50).

Une rhabdomyolyse peut très rarement survenir. Dans la synthèse de Law (48), 8 cas de rhabdomyolyse ont été rapportés pour 35 000 patients traités (5 cas sous placebo). Exceptionnellement cela peut conduire à une insuffisance rénale aiguë sévère, parfois mortelle. Entre 1987 et 2001, la Food and Drug Administration a enregistré 42 décès par rhabdomyolyse induite par les statines (cérivastatine exclue) soit un décès pour 10 millions de prescriptions (pour 30 jours de traitement).

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est proportionnel à la concentration plasmatique des statines (49). Tous les facteurs susceptibles d'inhiber le catabolisme des statines augmentent le risque de myopathie, en particulier l'âge, les troubles hépatiques ou rénaux, le faible poids, l'hypothyroïdie.

Certains médicaments augmentent le risque de rhabdomyolyse et de myopathie, en particulier : gemfibrozil ; ciclosporine ; digoxine ; warfarine ; macrolides ; antifongiques azolés (51).

La pravastatine n'est pas métabolisée par le système lié au cytochrome P450. Le risque d'interaction médicamenteuse est donc plus faible, néanmoins toutes les interactions décrites ne sont pas expliquées par un effet sur le CYP450. Les concentrations de pravastatine augmentent en association avec la ciclosporine sans qu'on en connaisse le mécanisme (52).

Selon l'Agence Française des Produits de Santé, un dosage initial de l'activité créatine kinase sérique n'est recommandé que pour les patients ayant des facteurs de risque, notamment l'âge supérieur à 70 ans. Les résumés des caractéristiques des produits (RCP), en France, recommandent l'arrêt des statines en cas de symptômes musculaires importants et/ou d'une activité créatine kinase sérique supérieure à 5 fois la limite supérieure de la valeur normale.

Les autres effets indésirables des statines sont résumés dans le tableau 17

**Tableau 17 – Effets indésirables des statines**

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>Perturbations du bilan hépatique</b>            |
| <b>Musculaires</b>                                 |
| – Myalgies                                         |
| – Élévation des CPK                                |
| – Rhabdomyolyse                                    |
| <b>Rénaux</b>                                      |
| – Insuffisance rénale aiguë post rhabdomyolyse     |
| – Protéinurie glomérulaire (27)                    |
| <b>Autres</b>                                      |
| – Alopécie réversible à l'arrêt du traitement (27) |
| – Neuropathie périphérique, rares (53-55)          |

## IATROGENIE DES STATINES DANS LA LITTERATURE

Dans l'étude Heart Protection Study (HPS) (56), la tolérance de la simvastatine était comparable au placebo. Près d'un tiers des patients avait plus de 70 ans (5 806 des 20 536 patients).

**Tableau 18** – Fréquence des effets hépatiques et musculaires dans l'essai HPS (56)

| Effet indésirable                              | Simvastatine<br>(n=10269) | Placebo<br>(n=10267) |
|------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>Arrêt de traitement pour iatrogénie</b>     | <b>4,8%</b>               | <b>5,1%</b>          |
| <b>Élévations des ALAT</b>                     |                           |                      |
| 2 à 4 fois la limite supérieure de la normale  | 139 1,35%                 | 131 1,28%            |
| > 4 fois la limite supérieure de la normale    | 43 0,42%                  | 32 0,31%             |
| <b>Élévation des CPK</b>                       |                           |                      |
| 4 à 10 fois la limite supérieure de la normale | 19 0,19%                  | 13 0,13%             |
| > 10 fois la limite supérieure de la normale   | 11 0,11%                  | 6 0,06%              |
| <b>Myopathies</b>                              | <b>4,8%</b>               | <b>5,1%</b>          |

La méta-analyse Pravastatin Pooling Project (PPP) (57) s'est appuyée sur les résultats des études WOSCOPS, CARE et LIPID. Parmi les 19 592 patients, 25 % avaient plus de 65 ans, avec un âge maximum de 75 ans.

**Tableau 19** – Fréquence des effets hépatiques et musculaires dans la méta-analyse PPP (57)

| Effet indésirable                                   | Pravastatine 40 mg | Placebo      |
|-----------------------------------------------------|--------------------|--------------|
| <b>Arrêt de traitement toutes causes confondues</b> | <b>22,6%</b>       | <b>27,8%</b> |
| <b>Élévations des ALAT</b>                          |                    |              |
| 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale     | 7,4%               | 6,7%         |
| > 3 fois la limite supérieure de la normale         | 1,4%               | 1,4%         |
| <b>Élévation des CPK</b>                            |                    |              |
| 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale     | 9,2%               | 8,8%         |
| > 3 fois la limite supérieure de la normale         | 2,0%               | 2,3%         |

Il n'y avait pas de différence entre les sujets jeunes et âgés pour les effets indésirables musculaires. Par ailleurs cette étude n'a pas mis en évidence de différence de fréquence avec le placebo concernant les autres effets indésirables.

L'essai Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) (58) confirme la bonne tolérance des statines chez les personnes âgées : 5 800 patients de plus de 70 ans ont pris de la pravastatine ou un placebo en prévention secondaire cardiovasculaire. L'âge moyen était de 75 ans.

**Tableau 20 – Fréquence des effets indésirables dans l'essai PROSPER (58)**

| Effet indésirable                                              | Pravastatine<br>(n=2888) |             | Placebo<br>(n=2912) |             |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| <b>Arrêt de traitement pour iatrogénie</b>                     | <b>107</b>               | <b>3,7%</b> | <b>116</b>          | <b>4,0%</b> |
| <b>Effets indésirables déclarés</b>                            | 1608                     | 55,7%       | 1604                | 55%         |
| Myalgies                                                       | 36                       | 1,25%       | 32                  | 1,1%        |
| Rhabdomyolyse                                                  | 0                        |             | 0                   |             |
| Élévation des ALAT > 3 fois la limite supérieure de la normale | 0                        |             | 0                   |             |

Malgré la fréquence parfois importante des événements iatrogènes rapportés, leur imputabilité réelle à une statine est rare. Les myopathies et hépatopathies sous statines sont extrêmement rares y compris chez les patients âgés et cette classe thérapeutique présente un profil d'effets indésirables très favorable.

## INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

### PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (59)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) agissent sur le système rénine–angiotensine en inhibant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Ils inhibent aussi la dégradation des bradykinines par l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'angiotensine II possède un effet vasoconstricteur immédiat puissant, par action directe sur les récepteurs AT1, par augmentation de la libération de noradrénaline (effet pré-synaptique), par l'augmentation du tonus sympathique du système nerveux central et par la libération de catécholamines par la médullo-surrénale. Elle entraîne aussi une rétention hydrosodée en favorisant la réabsorption de sodium par le tubule proximal et en stimulant la sécrétion d'aldostérone par la cortico-surrénale (responsable d'une réabsorption du sodium et d'une excrétion du potassium par le tubule distal).

Les IEC ont donc un effet hypotenseur par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques (réponse tensionnelle rapide) et en diminuant la rétention hydrosodée (réponse tensionnelle lente). La chute tensionnelle est d'autant plus importante que le système rénine–angiotensine–aldostérone est stimulé (lors d'un régime hyposodé ou en association avec un diurétique).

Les IEC s'opposent au remodelage cardiaque et à l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire par plusieurs mécanismes : en diminuant la charge sodée et les résistances vasculaires périphériques, ils améliorent la précharge et la post-charge et induisent un état hémodynamique plus favorable. D'autre part ils diminuent la croissance des myocytes et la fibrose cardiaque induites par l'angiotensine II et l'aldostérone.

Au niveau rénal, les IEC améliorent le débit sanguin rénal, mais peuvent être responsable d'une diminution de la filtration glomérulaire, entraînant parfois une insuffisance rénale. Cet effet explique le rôle protecteur du captopril sur la fonction des reins et la diminution de la protéinurie mise en évidence chez le diabétique de type I.

### **EFFETS INDESIRABLES**

Les effets indésirables communs sont essentiellement dus à l'action cardiovasculaire des IEC. Ils incluent hypotension, vertiges, fatigue, céphalées, nausées et autres troubles digestifs.

Une baisse brutale de la pression artérielle peut survenir lors de l'introduction d'un IEC chez les patients ayant une activité de la rénine plasmatique (ARP) élevée : déplétion sodée (régime, diurétiques), hypovolémie (diurétiques), insuffisance cardiaque congestive. Chez ces patients, le traitement doit être initié avec de très petites doses ou en augmentant les apports sodés ou en interrompant temporairement les diurétiques.

Les IEC sont rarement responsables d'une hyperkaliémie significative chez des sujets ayant une fonction rénale normale. En revanche ils peuvent provoquer une hyperkaliémie en association avec d'autres traitements hyperkaliémians (diurétiques épargnants potassiques, supplémentation potassique), en cas d'insuffisance rénale ou de prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Ils peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë chez les patients ayant une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose unilatérale sur rein unique, une insuffisance cardiaque ou une hypovolémie quelle qu'en soit la cause. Les patients âgés ayant une insuffisance cardiaque congestive sont particulièrement à risque d'insuffisance rénale aiguë.

Cinq à 20 % des patients prenant un IEC souffrent d'une toux sèche, persistante. Elle peut causer une irritation pharyngée et parfois une modification de la voix (enrouement ou raucité) (60). La toux est souvent majorée par le décubitus ; elle apparaît généralement après une semaine à six mois de traitement. Elle n'est pas dépendante de la dose et survient plus fréquemment chez les femmes (61). Elle nécessite parfois l'arrêt de l'IEC. Cet effet indésirable est vraisemblablement secondaire à l'accumulation au niveau pulmonaire de bradykinine, de substance P et/ou de prostaglandines. Les inhibiteurs du thromboxane (62), l'aspirine (63) et une supplémentation en fer (64) réduisent la toux induite par les IEC. Après l'arrêt du traitement, elle cède généralement en 4 jours (65), néanmoins chez les patients qui supportent la toux, il apparaît raisonnable de poursuivre le traitement.

Chez 0,1 à 0,5 % des patients, les IEC peuvent induire un œdème du nez, des lèvres, de la langue, du larynx et du pharynx (65). Cet effet indésirable est indépendant de la dose. Il apparaît durant la première semaine de traitement, généralement quelques heures après la première prise. L'obstruction des voies aériennes supérieures peut conduire au décès. Le mécanisme, mal compris, met probablement en jeu une accumulation de bradykinine, des auto-anticorps et une inhibition du C1-estérase inhibiteur. Des cas d'angio-œdème viscéral

ont été décrits, associant douleurs abdominales et diarrhées. Ces symptômes ne s'accompagnent pas nécessairement d'œdème oropharyngé, rendant le diagnostic difficile.

**Tableau 21 – Effets indésirables des IEC**

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Cardiovasculaires</b>                                        |
| – Hypotension                                                   |
| <b>Rénaux</b>                                                   |
| – Insuffisance rénale                                           |
| – Hyperkaliémie                                                 |
| <b>Autres</b>                                                   |
| – Toux                                                          |
| – Œdèmes angioneurotiques                                       |
| – Dysgueusie voire agueusie, réversible à l'arrêt du traitement |
| – Neutropénie                                                   |
| – Glycosurie en l'absence d'hyperglycémie (66)                  |
| – Hépatotoxicité extrêmement rare (67)                          |
| – Foetopathies                                                  |

## IATROGENIE DANS LA LITTÉRATURE

L'essai Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) (68) décrit les effets indésirables constatés parmi 876 patients prenant du trandolapril en post-infarctus (avec insuffisance cardiaque). L'âge moyen était de 67,7 ans.

**Tableau 22 – Fréquence des effets indésirables dans l'essai TRACE (68)**

|                                              | <b>Trandolapril<br/>(n=876)</b> | <b>Placebo<br/>(n=873)</b> |
|----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Arrêt de traitement toutes causes confondues | 37,4 %                          | 35,5 %                     |
| Arrêt pour toux                              | 4,4 %                           | 1,5 %                      |
| Arrêt pour hypotension                       | 2,0 %                           | 0,8 %                      |
| Arrêt pour trouble de la fonction rénale     | 2,0 %                           | 0,7 %                      |
| <b>Effets indésirables</b>                   |                                 |                            |
| Toux                                         | 33,9 %                          | 21,0 %                     |
| Hypotension                                  | 31,1 %                          | 22,2 %                     |
| Troubles vasculaires périphériques           | 3,8 %                           | 1,8 %                      |
| Trouble de la fonction rénale                | 13,7 %                          | 10,8 %                     |
| Hyperkaliémie                                | 4,9 %                           | 2,6 %                      |
| Rash                                         | 2,7 %*                          | 1,9 %*                     |

\* différence non significative

L'essai Heart outcome prevention evaluation (HOPE) (69) a comparé le ramipril à un placebo chez des patients à haut risque vasculaire (9297 patients de plus de 55 ans, moyenne d'âge 66 ans) ; 28,9 % des patients sous ramipril ont dû interrompre leur traitement à la fin de l'étude (suivi de 4 ans). La toux était responsable de l'arrêt de l'IEC dans 7,3 % des cas, une hypotension dans 1,9 % des cas et un œdème angioneurotique dans 0,4 % des cas.



Dans l'essai Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) (70) qui a comparé le valsartan au captopril en post-infarctus, 21,6 % des patients ont dû interrompre la prise d'IEC dont 7,7 % à cause d'un effet indésirable.

**Tableau 23 – Fréquence des effets indésirables dans l'essai VALIANT (70)**

|                                  | Entraînant une baisse de traitement |                       | Entraînant un arrêt définitif du traitement |                       |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
|                                  | Captopril<br>(n=4879)               | Valsartan<br>(n=4885) | Captopril<br>(n=4879)                       | Valsartan<br>(n=4885) |
| Hypotension                      | 11,9 %                              | 15,1 %                | 0,8 %                                       | 1,4 %                 |
| Trouble rénal                    | 3,0 %                               | 4,9 %                 | 0,8 %                                       | 1,1 %                 |
| Hyperkaliémie                    | 0,9 %                               | 1,3 %                 | 0,1 %                                       | 0,1 %                 |
| Toux                             | 5,0 %                               | 1,7 %                 | 2,5 %                                       | 0,6 %                 |
| Rash                             | 1,3 %                               | 0,7 %                 | 0,8 %                                       | 0,3 %                 |
| Trouble du goût                  | 0,6 %                               | 0,3 %                 | 0,4 %                                       | 0,2 %                 |
| Angio-cedème                     | 0,5 %                               | 0,2 %                 | 0,3 %                                       | 0,2 %                 |
| N'importe quel effet indésirable | 28,4 %                              | 22,8 %                | 7,7 %                                       | 5,8 %                 |

## ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II

### EFFETS PHARMACOLOGIQUES (59)

Les antagonistes de l'angiotensine II (AA2) se fixent de façon sélective sur le récepteur AT1 et empêchent la fixation de l'angiotensine II. Ils inhibent puissamment la plupart des effets biologiques de l'angiotensine II. Les effets pharmacologiques sont similaires à ceux des IEC.

Toutefois ils diffèrent sur plusieurs aspects :

Ils réduisent de façon plus complète l'activation des récepteurs AT1 : les IEC inhibent la synthèse de l'angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais ils n'inhibent pas les voies accessoires non liées à l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine II). Les AA2 empêchent la fixation de l'angiotensine II sur les récepteurs AT1 quelle que soit la voie de biosynthèse.

Ils n'inhibent pas l'activation des récepteurs AT2 : les IEC inhibent la formation de l'angiotensine II et donc sa fixation aux récepteurs AT1 et AT2. Les AA2 entraînent au contraire une augmentation des concentrations d'angiotensine II qui est disponible pour se fixer sur les récepteurs AT2.

Ils n'induisent pas d'accumulation de bradykinine : l'ECA intervient dans plusieurs cascades enzymatiques et son inhibition entraîne une augmentation des concentrations de bradykinine. Les AA2 ne modifient pas les voies métaboliques auxquelles participe l'ECA.

Ces différences dans le mode d'action pharmacologique empêchent de conclure à l'équivalence thérapeutique entre les IEC et les AA2. Les traitements de cette classe doivent faire leurs preuves dans des essais contrôlés au regard de critères de jugement clinique.

### **EFFETS INDESIRABLES**

Les AA2 partagent de nombreuses propriétés pharmacologiques avec les IEC et l'on retrouve sensiblement le même profil d'effets indésirables : hypotension, troubles de la fonction rénale, hyperkaliémie. Les angio-œdèmes seraient moins fréquents avec les AA2. Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Les AA2 n'entraînent pas d'accumulation de bradykinine et sont donc rarement responsables de toux.

### **IATROGENIE DANS LA LITTERATURE**

On peut s'appuyer sur les essais VALIANT (70) et Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) (71) pour avoir une idée de la fréquence des événements iatrogènes dûs aux AA2 (cf. tableaux 23 et 24).

**Tableau 24 – Arrêt de traitement pour iatrogénie dans l'essai CHARM-Overall (71)**

|                                               | <b>Candésartan<br/>(n=3803)</b> |       | <b>Placebo<br/>(n=3796)</b> |       |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| <b>Motif d'arrêt</b>                          |                                 |       |                             |       |
| Hypotension                                   | 132                             | 3,5%  | 66                          | 1,7%  |
| Augmentation de la créatinine plasmatique     | 234                             | 6,2%  | 115                         | 3,0%  |
| Hyperkaliémie                                 | 85                              | 2,2%  | 21                          | 0,6%  |
| Arrêt pour n'importe quel événement iatrogène | 797                             | 21,0% | 633                         | 16,7% |

*p < 0,0001 pour toutes les comparaisons entre placebo et candésartan*

## **ANTI-VITAMINE K**

### **EFFETS PHARMACOLOGIQUES (33)**

Les facteurs de coagulation II, VII, IX, X et les inhibiteurs de la coagulation protéines C et S sont synthétisés par le foie. Ils sont biologiquement inactifs tant que leur partie terminale n'est pas carboxylée. La réaction de carboxylation nécessite du CO<sub>2</sub>, de l'oxygène, de la vitamine K, et est catalysée par la G-glutamyl carboxylase. Lors de cette réaction, la vitamine K est oxydée. Pour permettre une nouvelle carboxylation la vitamine K doit être régénérée par la vitamine K époxyde réductase.

La warfarine inhibe la vitamine K époxyde réductase. Les anti-vitamines K n'ont pas d'effet sur l'activité des facteurs déjà carboxylés. Le temps nécessaire pour obtenir un effet stable dépend de la clairance de chaque facteur, variable selon les individus (demi-vie approximative : facteur II : 50 h ; facteur VII : 6 h ; facteur IX : 24 h ; facteur X : 36 h ;

protéine C : 8 h ; protéine S : 30 h). En raison de la très longue demi-vie du facteur II, le plein effet des anti-vitamines K n'est atteint qu'après plusieurs jours de traitement. Néanmoins, on peut observer des variations rapides du taux de prothrombine dues à la demi-vie plus courte du facteur VII notamment.

### **EFFETS INDESIRABLES (33)**

Le risque hémorragique est le principal effet indésirable des anti-vitamines K. Le risque est proportionnel à l'intensité de l'anticoagulation. Dans une étude cas-témoin (72), le risque d'hémorragie intracérébrale double à chaque augmentation de l'INR d'un point.

Les autres facteurs de risque sont les états morbides associés (cancer, hypertension artérielle, infarctus, insuffisance rénale...), l'administration concomitante d'aspirine, d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'autres médicaments inhibant l'agrégation plaquettaire ou possédant un effet gastrot toxique.

L'âge est un facteur de risque indépendant. Pengo et al. (73) ont évalué la relation entre l'âge, les facteurs de risque de saignement et l'incidence d'hémorragie majeure. L'incidence des saignements majeurs était supérieure chez les sujets âgés de plus de 75 ans (5,3 % par an contre 1% par an chez les sujets plus jeunes).

Les autres effets indésirables sont plus rares : nécrose cutanée, alopécie, urticaire, fièvre, diarrhée, anorexie ont été rarement décrites. Pour mémoire, la warfarine est responsable de fausses couches et est tératogène.

## **INHIBITEURS CALCIFIQUES**

### **EFFETS PHARMACOLOGIQUES (74)**

Les inhibiteurs des canaux calciques (alias inhibiteurs calciques) ont en commun la propriété de bloquer les canaux calciques voltage dépendant de type L, prédominants au niveau des fibres musculaires lisses cardiaques et vasculaires. On distingue trois groupes : les dihydropyridines (nifédipine, nicardipine, amlodipine), les phényl-alkylamines (vérapamil) et les benzothiazépines (diltiazem). Le site de fixation sur les canaux voltage dépendant est différent pour chacune des classes.

Les inhibiteurs calciques agissent au niveau des fibres musculaires lisses artérielles où ils entraînent une vasodilatation par inhibition de l'entrée du calcium dans la cellule. Ils n'ont en revanche que peu d'effets sur la musculature lisse veineuse et n'affectent donc pas la précharge de façon significative. Au niveau cardiaque, les inhibiteurs calciques exercent une action inotrope négative, en partie compensée par une stimulation orthosympathique baroréflexe secondaire à la vasodilatation artérielle. Le vérapamil et le diltiazem ont une action complémentaire et diminuent la fréquence du noeud sino-auriculaire et la conduction du noeud auriculo-ventriculaire (effets chronotrope et dromotrope négatifs).

## **EFFETS INDESIRABLES**

Les principaux effets indésirables des inhibiteurs calciques sont secondaires à leur effet vasodilatateur artériel parfois excessif (27,74) : hypotension, vertiges, céphalées, flush, dysesthésie des extrémités, nausées. Ils exposent au risque de décompensation cardiaque chez les patients ayant une fonction ventriculaire altérée, par effet inotrope négatif.

Le vérapamil et le diltiazem exposent au risque de bradycardie sinusale, de bloc sino-auriculaire ou de bloc auriculo-ventriculaire surtout en association avec des bêtabloquants.

Des œdèmes périphériques surviennent fréquemment au cours du traitement. Ils surviennent après deux semaines de traitement voire plus. Ils sont dus essentiellement à une dilatation artériolaire précapillaire plutôt qu'à une rétention hydrique. Les œdèmes pourraient toucher 10 à 20 % des patients prenant un inhibiteur calcique.

**Tableau 25 – Effets indésirables des inhibiteurs calciques**

---

### **Cardiovasculaires**

- Hypotension
- Vertiges
- Céphalée
- Flush
- Décompensation cardiaque chez les patients ayant une fonction ventriculaire altérée
- Bradycardie et bloc sino-auriculaire pour le vérapamil et le diltiazem

### **Digestifs**

- Constipation (effet relaxant intestinal)
- Rares hépatites décrites avec la nifédipine

### **Cutanés**

- Rash
- Syndrome de Stevens-Johnson

### **Musculaires**

- Crampes sous nifédipine (27)

### **Buccaux**

- Hyperplasie gingivale (1 à 6 mois après le début du traitement voire plus) (75)

### **Autres**

- Rares cas de syndromes parkinsoniens avec l'amlodipine et le diltiazem
  - Rares anémies ou thrombopénies
- 

## **DERIVES NITRES**

### **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES (74)**

Les dérivés nitrés sont des nitrates organiques. Dans l'organisme, ils libèrent le radical oxyde nitrique (alias monoxyde d'azote : NO) sous l'action l'aldéhyde déshydrogénase mitochondriale (mALDH). Ils subissent un important effet de premier passage hépatique nécessitant leur administration par voie sublinguale, transcutanée ou intraveineuse.

Le NO libéré active la guanylate cyclase. Au niveau des fibres musculaires lisses, la production de GMP cyclique qui en résulte entraîne une diminution de la concentration

intracellulaire de calcium et la déphosphorylation des chaînes légères de la myosine qui conduit à la relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Les faibles concentrations de trinitrine exercent principalement un effet vasodilatateur veineux. Il en résulte une diminution de la précharge, sans modification notable des résistances vasculaires systémiques.

Avec de fortes doses, les dérivés nitrés diminuent les résistances artériolaires et entraînent une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique. Les résistances vasculaires sont partiellement rétablies par un mécanisme réflexe orthosympathique. Le débit sanguin coronaire augmente initialement grâce à la vasodilatation du lit artériel, mais la diminution du débit cardiaque et de la pression artérielle peut entraîner une diminution secondaire significative du flux sanguin coronaire. Les patients souffrant d'une dysautonomie (notamment diabétique) ne bénéficient pas du réflexe orthosympathique compensateur. La baisse du débit cardiaque et coronaire résultante peut alors menacer le pronostic vital.

Paradoxalement, les très fortes doses de dérivés nitrés peuvent diminuer la pression artérielle à un point tel que le flux sanguin coronaire diminue. Une tachycardie réflexe et une décharge adrénergique majorant la contractilité myocardique tendent à augmenter la consommation en oxygène du myocarde, annulant les effets bénéfiques des dérivés nitrés.

L'administration répétée et fréquente de dérivés nitrés conduit à une diminution de l'effet pharmacologique. De multiples mécanismes ont été évoqués pour expliquer le phénomène. Une administration discontinue, avec des interruptions de 8 à 12 heures par jour, permet d'éviter l'apparition d'une tolérance aux dérivés nitrés.

### **Cas particulier de la molsidomine**

La molsidomine est métabolisée au niveau hépatique en linsidomine qui libère rapidement du monoxyde d'azote. Les effets pharmacologiques sont donc proches des dérivés nitrés.

### **EFFETS INDESIRABLES (74)**

Les effets indésirables sont pratiquement tous secondaires à l'action du monoxyde d'azote sur le système cardiovasculaire.

Les céphalées sont fréquentes, parfois sévères. Elles régressent habituellement en quelques jours, mais peuvent nécessiter de diminuer les doses.

Des épisodes de vertiges ou de malaises rapportés à une hypotension orthostatique sont possibles. Dans des cas extrêmes, cela peut aller jusqu'à une perte de connaissance, notamment chez des patients souffrant de dysautonomie.

L'association d'un dérivé nitré avec un inhibiteur de la 5 phosphodiesterase (sildenafil, tadalafil, vardenafil) peut conduire à une hypotension très sévère et est donc contre-indiquée.

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE EN 2007

## OBJECTIFS DU TRAITEMENT

De nombreux essais sont venus éclairer le traitement de l'infarctus à la phase aiguë et en prévention secondaire. Deux publications récentes de l'American College of Cardiology/American Heart Association (34) et de la Société Européenne de Cardiologie (76) font la synthèse des multiples travaux réalisés et proposent des recommandations pour la prise en charge des infarctus myocardiques avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+).

Un certain nombre d'auteurs ont tenté de répondre aux interrogations des cliniciens sur la prise en charge des SCA chez les personnes âgées et très âgées. Les recommandations se précisent progressivement mais elles reposent souvent sur des analyses en sous-groupe, à posteriori, de grands essais non ciblés sur la population âgée. La population de ces grands essais diffère sensiblement des populations non sélectionnées des registres observationnels. La méta-analyse VIGOUR regroupant 5 essais cliniques recensait 14 % de patients plus de 75 ans alors que dans les registres NRMI et GRACE, les plus de 75 ans représentaient 28 % des SCA. Certaines tendances se dessinent à la lumière de ces essais, mais il persiste un certain nombre d'incertitudes, notamment pour la prise en charge des patients les plus âgés (plus de 80 ans).

Bien que le but final soit de diminuer la morbidité précoce et tardive, le traitement de la phase aiguë et du post-infarctus répondent à des objectifs sensiblement différents (76) :

- La prise en charge initiale cherche à débiter le plus rapidement possible un traitement de reperfusion pour limiter la taille de l'infarctus et pour prévenir les complications immédiates telles que défaillance cardiaque, état de choc et arythmie, potentiellement létales ; L'accent est donc mis sur la rapidité de prise en charge : du début des symptômes à la désobstruction coronaire effective il est nécessaire de raccourcir au maximum toutes les étapes intermédiaires (alerte, transport, diagnostic, mise en route du traitement).
- La prise en charge secondaire a pour objectif l'évaluation du risque cardiovasculaire, la recherche des facteurs de risque afin de ralentir la progression de la maladie coronarienne, d'éviter la récurrence d'infarctus, d'insuffisance cardiaque et le décès prématuré.

## TRAITEMENT DE LA PHASE AIGÜE

Le traitement à la phase aiguë d'un infarctus myocardique avec sus-décalage du segment ST repose sur une revascularisation la plus précoce possible, par thrombolyse ou angioplastie, à laquelle s'associent des mesures générales et un traitement prophylactique associé.

### REVASCULARISATION

Le bénéfice de la reperfusion, par fibrinolyse ou par angioplastie percutanée est unanimement reconnu ; tous les patients présentant des symptômes évocateurs d'infarctus du myocarde, associés à une élévation persistante du segment ST ou un bloc de branche gauche présumé nouveau, devraient bénéficier d'une reperfusion mécanique ou pharmacologique en l'absence de contre-indication (34,76).

Le choix de la stratégie de reperfusion dépend du délai d'apparition des symptômes, d'éventuelles contre-indications à la fibrinolyse, de facteurs de risque associés et de la disponibilité d'un plateau technique d'angioplastie.

L'angioplastie est la technique de choix si elle peut être réalisée dans les 90 minutes après le premier contact médical. Elle est par ailleurs indiquée dans les situations suivantes :

- ▶ Contre-indication à la fibrinolyse ;
- ▶ Décompensation cardiaque ou état de choc ;
- ▶ Présentation au-delà de la 3<sup>e</sup> heure suivant le début des symptômes ;
- ▶ Doute diagnostique ;
- ▶ Échec d'une fibrinolyse primaire (angioplastie *de sauvetage*).

La fibrinolyse est préférée chez les patients se présentant dans les trois premières heures d'évolution, lorsque les conditions nécessaires pour réaliser une angioplastie ne sont pas réunies ou en cas d'impossibilité technique.

Chez les patients âgés, l'angioplastie percutanée est la technique de choix lorsqu'elle est disponible (22) :

- ▶ Elle présente de meilleurs résultats que la fibrinolyse (moins de réinfarction, et probablement une mortalité plus faible comme tendraient à le démontrer certaines analyses en sous-groupe) ;
- ▶ La sécurité d'utilisation est meilleure (notamment au regard du risque d'hémorragie intracrânienne) ;
- ▶ Elle peut être associée à une coronarographie en cas de doute diagnostique chez des patients dont la présentation clinique/électrocardiographique est souvent atypique ;
- ▶ Les patients âgés font partie d'une population à risque (œdème aigu pulmonaire, choc) et l'angioplastie est la technique de choix en cas d'hémodynamique instable.

## **MESURES GENERALES ET TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES DE ROUTINE**

### **Oxygène**

Il est d'usage d'administrer de l'oxygène à tous les patients suspects de SCA. Bien qu'il n'y ait pas de preuve que ce traitement limite la nécrose myocardique, il est démontré que l'administration d'oxygène diminue le sus-décalage du segment ST (77). L'indication est indiscutable en cas de désaturation ( $\text{SaO}_2 < 90 \%$ ).

### **Antalgiques**

La douleur contribue à l'activation du système sympathique, responsable d'une vasoconstriction et d'une tachycardie. Le traitement de la douleur contribue à limiter la consommation en oxygène du myocarde. La morphine IV reste l'antalgique de première intention dans le cadre d'un SCA.

### **Aspirine**

L'ACC/AHA et la Société Européenne de Cardiologie recommandent l'utilisation d'aspirine à faible dose à la phase aiguë d'un SCA ST+, indépendamment de l'âge. Elle réduit la mortalité (35) même chez les patients de plus de 65 ans pour lesquels le bénéfice est comparable à celui des patients plus jeunes. Ses effets bénéfiques sont cumulatifs avec ceux de la streptokinase (78). Elle réduit le risque de réocclusion et de récurrence d'infarctus du myocarde après une fibrinolyse (79). Contrairement à la fibrinolyse, il n'y a pas de relation directe entre l'efficacité et le délai de prise de l'aspirine. Il est toutefois admis que l'aspirine doit être donnée le plus précocement possible, dans les 24 premières heures. Il existe peu de contre-indication à l'administration d'aspirine, mais il convient de les respecter : allergie connue, ulcère peptique hémorragique, troubles de la coagulation, hépatopathie sévère. La dose initiale est de 162 à 325 mg puis 75 à 162 mg/j à poursuivre indéfiniment.

### **Clopidogrel**

Deux essais récents ont montré l'utilité du clopidogrel à la phase aiguë d'un SCA ST+, indépendamment de la technique de revascularisation retenue.

L'essai CLOpidogrel as Adjunctive ReperfuSIon TherapY – Thrombolysis In Myocardial Infarction Study 28 (CLARITY-TIMI 28) (80) a montré l'intérêt d'une dose de charge de clopidogrel, suivie d'un traitement de quelques jours, en association à l'aspirine dans le cadre d'une thrombolyse (réduction de 36 % du critère composite associant décès, réinfarction et réocclusion).

L'essai CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT-CCS 2) (81) a montré que l'addition de 75 mg de clopidogrel pendant 2 semaines permettait d'éviter 10 événements cardiovasculaires pour 1000 patients traités. Ces effets bénéfiques se cumulent avec ceux de l'aspirine.

Bien entendu, l'association aspirine-clopidogrel reste recommandée pendant au moins un mois pour les patients traités par angioplastie avec implantation d'un stent passif. En cas d'implantation d'un stent pharmacologiquement actif, il convient de poursuivre cette



association au moins 3 à 6 mois. Pour les patients ne présentant pas de facteurs de risque de saignement, la durée idéale de traitement est de 12 mois (34).

Le clopidogrel est une alternative en cas de contre-indication à l'aspirine.

### **Bêtabloquants**

Les résultats apportés par l'utilisation d'un bêtabloquant par voie intraveineuse à la phase aiguë d'un SCA ST+ sont contradictoires : les premiers essais conduits avant l'introduction de la fibrinolyse (82,83) ont montré une réduction non significative de la mortalité chez les patients jeunes, et une réduction significative (23 %) de la mortalité chez les sujets âgés. A contrario, plusieurs études publiées depuis l'utilisation de la fibrinolyse ont montré des résultats décevants (absence de bénéfice sur la mortalité, voire augmentation non significative de la mortalité, majoration du risque de choc cardiogénique) (84,85). L'utilisation des bêtabloquants intraveineux doit donc être prudente chez les patients âgés.

A contrario, les bêtabloquants par voie orale ont largement fait la preuve de leur efficacité sur la mortalité et le risque de récurrence d'infarctus du myocarde, avec des résultats au moins équivalents, voire supérieurs chez les patients âgés. Ils sont recommandés chez tous les patients, indépendamment de l'âge et de la technique de revascularisation utilisée (23,34).

### **IEC**

Les essais GISSI-3 (86) et ISIS-4 (87) ont montré que les IEC administrés précocement réduisaient la mortalité à court terme. Néanmoins cette réduction n'a pas été constatée dans le groupe des patients de plus de 70 ans, bien que les IEC aient réduit le critère combiné décès, décompensation cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche à 6 mois.

A long terme, les IEC ont montré une réduction significative de la mortalité, notamment en cas d'insuffisance ventriculaire (cf. Traitement du post-infarctus).

### **Dérivés nitrés**

L'utilisation systématique des dérivés nitrés n'entraîne pas de réduction de la mortalité. Ils gardent leur place en cas de persistance de douleur à la phase aiguë malgré l'utilisation de morphine ou en cas d'œdème pulmonaire (23,34).

### **Autres traitements**

L'utilisation des inhibiteurs calciques dépend de chaque molécule : la nifédipine (groupe des dihydropyridines) est contre-indiquée dans les SCA ST+ : son effet vasodilatateur et hypotenseur vasculaire prédominant peut déclencher une décharge orthosympathique délétère et un phénomène de vol coronaire par les artères saines au détriment des vaisseaux thrombosés. Des études anciennes suggèrent que le diltiazem et le vérapamil ont un effet bénéfique sur le risque de réinfarction. Toutefois ils n'améliorent pas la mortalité. Ils peuvent être des alternatives en cas de contre-indications aux bêtabloquants, chez les patients ayant une fonction ventriculaire conservée.

## **PONTAGE AORTO-CORONAIRE**

Ses indications sont restreintes :

- ▶ Échec d'angioplastie avec persistance d'une ischémie ou signe d'instabilité hémodynamique ;
- ▶ Récidive ischémique pour les patients qui ne sont pas candidats à l'angioplastie ;
- ▶ Choc cardiogénique si l'angioplastie n'est pas réalisable ;
- ▶ Complication mécanique de l'infarctus : rupture pariétale, rupture de pilier mitral, rupture septale.

## TRAITEMENT DU POST-INFARCTUS

Afin d'harmoniser le travail des cliniciens un concept à été développé : le principe B.A.S.I.C.

**B**êtabloquant

**A**spirine

**S**tatine

**I**nhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**C**ontrôle des facteurs de risque

### BETABLOQUANTS

Les recommandations publiées par la Société Européenne de Cardiologie (76) et l'American College of Cardiology/American Heart Association (34) sont concordantes pour proposer un bêtabloquant à tous les patients ayant fait un infarctus, en l'absence de contre-indication. Le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Les méta-analyses de Yusuf (88), du Beta-Blocker Pooling Project (89) et de Freemantle (90) ont montré que les bêtabloquants diminuent la mortalité et les réinfarctions de 20 à 25 %. Parmi les différentes molécules, propranolol, métoprolol, timolol, acébutolol et carvedilol ont bénéficié des études les plus solides.

### ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES, ANTI-COAGULANTS

Les recommandations actuelles proposent que tous les patients doivent recevoir de faibles doses d'aspirine après un infarctus du myocarde, en l'absence de contre-indication (34,76). En prévention secondaire, l'aspirine réduit le risque de récurrence d'infarctus myocardique et l'incidence des critères combinés d'événements cardiovasculaires majeurs. Dans la méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration (35), chez des patients à haut risque vasculaire, l'aspirine a réduit de 25 % le risque de survenue d'événements cardiovasculaires graves sur un suivi de 2 ans (36 événements graves évités pour 1000 patients traités sur la période). Ces données ont été confirmées par l'étude JAMIS (91) menée sur 723 patients : la prise de 81 mg d'aspirine en prévention secondaire a permis la réduction du risque de nouvel infarctus du myocarde. Cette étude n'a toutefois pas mis en évidence de diminution de mortalité d'origine cardiovasculaire.

Le clopidogrel est indiqué en post-infarctus après une angioplastie percutanée, notamment en cas d'implantation de stent. Le traitement devrait être poursuivi au moins un mois après pose d'un stent passif, 6 à 12 mois après mise en place d'un stent pharmacologiquement

actif (34). En l'absence de facteur de risque de saignement, la durée optimale est 12 mois (92).

En prévention secondaire chez des patients à haut risque vasculaire, il est possible que le clopidogrel ait une efficacité très légèrement supérieure à l'aspirine mais l'importance de ce bénéfice reste statistiquement incertaine (35,36). En cas d'allergie ou de contre-indication à l'aspirine, le clopidogrel est une alternative utile en prévention secondaire après un SCA ST+ (34,76).

Les anticoagulants sont indiqués en cas de thrombus du ventricule gauche ou de fibrillation auriculaire. En dehors de ces indications, la warfarine a montré son efficacité sur des critères combinés associant décès, récurrence d'infarctus et AVC, mais au prix d'effets indésirables plus fréquents (93,94). Néanmoins l'absence de supériorité sur la mortalité globale et le nombre important d'arrêts de traitement dans les essais cliniques ne permettent pas de recommander la warfarine en première intention. Elle est une alternative possible aux antiagrégants plaquettaires.

## **STATINES**

La simvastatine (95) a prouvé une réduction de 30 % de la mortalité globale en post-infarctus après un suivi de 5,4 ans. La pravastatine (96,97) a montré une réduction de la mortalité d'origine coronarienne de 24 %. La lovastatine et l'atorvastatine ont aussi montré une efficacité en post-infarctus (48).

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont recommandés à tous les patients en post-infarctus (34,76), sans limitation de durée.

## **INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE**

La prescription d'un IEC est conseillée pour tous les patients après un infarctus avec élévation du segment ST, en l'absence de contre-indication (34,76).

Plusieurs essais ont établi que les IEC permettent une réduction de mortalité de 19 à 27 % chez les patients ayant une insuffisance ventriculaire gauche post-infarctus (68,98-102).

L'essai HOPE (69) mené auprès de patients ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche normale a montré un bénéfice à la poursuite du traitement par ramipril lors d'un suivi de 4 à 6 ans. L'administration prolongée de ramipril 10 mg/j a permis une diminution du risque relatif de mortalité toutes causes confondues de 16 %. Les autres critères principaux ont aussi significativement été améliorés (infarctus : RR 22 %, accident vasculaire cérébral : RR 32 %).

L'essai EUROPA (103) conduit chez des patients avec une maladie coronarienne connue, sans altération de la fonction ventriculaire, a montré un bénéfice à l'administration prolongée de périmdopril, 8mg/j. Le traitement a permis une réduction de 20 % du critère combiné associant infarctus non mortel, décès d'origine cardiovasculaire et arrêt cardiaque réanimé. Le suivi moyen était de 4,2 ans.

Les IEC ayant montré un bénéfice lors du post-infarctus sont le captopril (25-50 mg x 3/j), le lisinopril (10 mg/j), le ramipril (5 mg x 2/j), le trandolapril (2-4 mg/j), le zofenopril (30 mg x 2/j), le fosinopril et le périndopril (8 mg/j).

En cas d'intolérance aux IEC, le valsartan est une alternative utile (70) dont l'efficacité est comparable à celle du captopril.

### **INHIBITEURS CALCIQUES**

Alors que les inhibiteurs calciques ont fait la preuve de leur efficacité dans l'angine de poitrine (104), les essais sont moins convaincants dans le traitement de l'infarctus : la nifédipine n'a pas montré d'avantage dans la prise en charge de l'infarctus (105,106). Elle est contre-indiquée dans les SCA ST+ : son effet vasodilatateur et hypotenseur vasculaire prédominant peut déclencher une décharge orthosympathique délétère et un phénomène de vol coronaire par les artères saines au détriment des vaisseaux thrombosés (34).

Certaines études anciennes suggèrent que le vérapamil (107) et le diltiazem (108) pourraient prévenir les réinfarctions et les décès en l'absence d'insuffisance cardiaque. Un essai plus récent (109) a montré l'absence de bénéfice sur la mortalité du diltiazem 300 mg/j en post-infarctus (après traitement par thrombolyse). Néanmoins le diltiazem a permis un moindre recours à une revascularisation dans la population indemne d'insuffisance cardiaque.

L'utilisation du vérapamil et le diltiazem peut donc être envisagée en cas de contre-indication ou d'intolérance des bêtabloquants, sous réserve d'une fonction ventriculaire conservée (76).

### **DERIVES NITRES**

L'administration systématique de dérivés nitrés en post-infarctus n'est pas recommandée : ils n'ont pas montré de bénéfice en prévention secondaire du post-infarctus dans les essais ISIS-4 (87) et GISSI-3 (86). Ils gardent leur place dans l'angine de poitrine ou en cas d'ischémie résiduelle (sténose significative non traitée par angioplastie).

### **CONTROLE DES FACTEURS DE RISQUE**

#### **Sevrage tabagique**

Plusieurs études observationnelles ont montré que le sevrage tabagique permettait de réduire de moitié la mortalité après un infarctus, par comparaison avec les patients qui poursuivent la consommation de tabac (110). C'est potentiellement l'une des mesures les plus efficaces en prévention secondaire, y compris chez les personnes âgées : bien que la prévalence du tabagisme diminue fortement au-delà de 70 ans, le tabac reste un facteur de risque cardiovasculaire majeur, quel que soit l'âge.

## **Contrôle tensionnel**

L'objectif tensionnel en post-infarctus est de 140/90 mmHg pour la population générale et de 130/80 mmHg chez les patients diabétiques ou avec une néphropathie (34).

## **Optimisation de la glycémie chez les diabétiques**

Un contrôle glycémique étroit pendant et après un infarctus permet de réduire la mortalité à 1 an (34,111,112).

## **Mesures diététiques**

Le régime méditerranéen réduit le risque de récurrence après un premier infarctus (113).

## **READAPTATION**

Les anglo-saxons recommandent une marche quotidienne en post-infarctus. Les programmes de réadaptation cardiovasculaire permettent de limiter les effets physiologiques et psychologiques de la maladie cardiaque, réduisent le risque de réinfarction et de mort subite et stabilisent la progression de l'athérosclérose (34).

## **COMBINAISONS DE TRAITEMENTS**

De nombreux essais indépendants ont validé l'intérêt des quatre grandes classes pharmacologiques utilisés en post-infarctus, néanmoins peu d'études ont comparé l'utilisation de ces classes en association.

L'étudeUSIC 2000 (14) a mis en évidence une réduction de mortalité en associant bêta-bloquant–aspirine–statine (97 % de survivants à 1 an dans le groupe de la triple association contre 88 % de survivants chez les patients prenant moins de 3 médicaments). Chez les patients insuffisants cardiaques, les IEC ajoutés à ce traitement diminuent la mortalité.

L'analyse cas-témoin britannique d'Hippisley-Cox (114) vient éclairer l'utilisation des combinaisons de ces classes thérapeutiques. Parmi des patients décédés de cardiopathie ischémique, 2266 cas décédés (toutes causes confondues) ont été comparés à 9064 témoins.

L'association aspirine – bêta-bloquant – statine a permis une réduction de 83 % du risque de décès. Dans cette étude, l'ajout d'un IEC n'apporte pas de bénéfice : les patients ayant reçu une quadrithérapie ont eu un risque de décès diminué de 75 %. Cette étude confirme l'importance de l'association des thérapeutiques majeures du post-infarctus et de leur bénéfice additionnel réel. Elle n'était pas limitée par des critères d'âge ou de sévérité comme c'est souvent le cas dans les essais contrôlés.

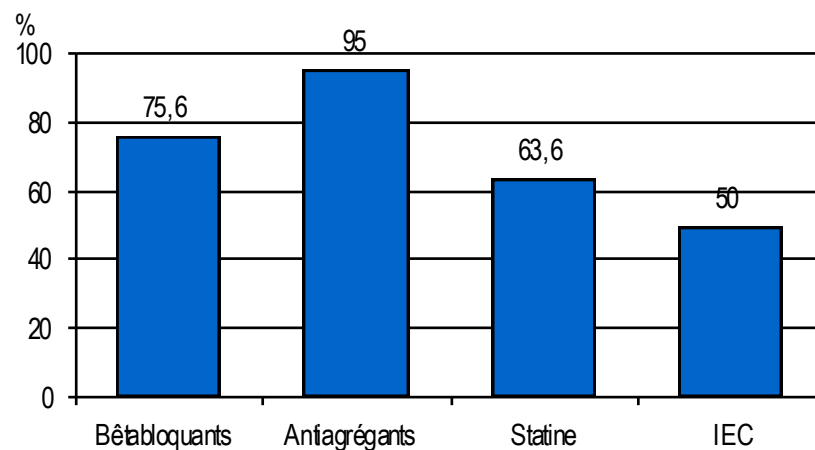
## LE POST-INFARCTUS EN DEHORS DES ESSAIS CONTROLES

Toutes les données dont on dispose actuellement concordent pour confirmer la nécessité de traiter tous les patients selon le même protocole de soins en phase aiguë et dans le post-infarctus. Il n'existe pas d'étude qui montre que l'abstention est préférable aux soins actifs chez la personne âgée.

Pourtant des recommandations à la pratique de terrain, on constate un écart et la stratégie B.A.S.I.C. est loin d'être appliquée universellement.

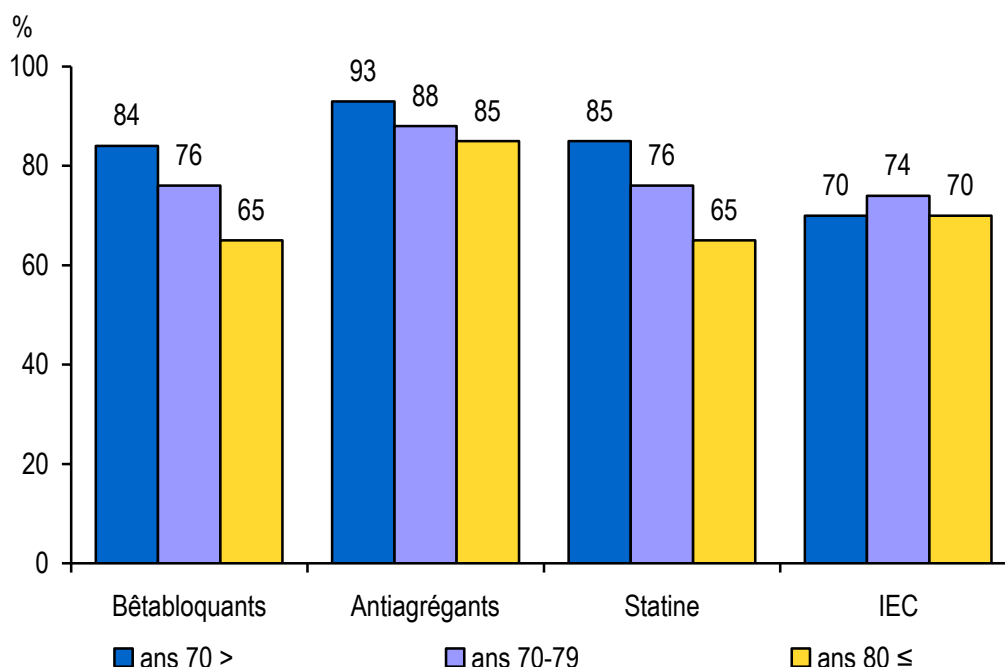
Dans le registre français USIC 2000 (14) ayant suivi des patients après un infarctus, seuls 52 % des patients prenaient l'association antiagrégant plaquettaire – bêtabloquant – statine à la sortie de l'hôpital et seuls 27 % des patients se sont vu prescrire une quadrithérapie.

**Figure 13** – Prescription des traitements B.A.S.I.C. à la sortie de l'hôpital dans le registre USIC 2000 (14)



Cette observation s'étend à toutes les classes d'âge. Néanmoins les personnes âgées sont celles qui bénéficient le moins des découvertes de ces dernières années. Dans le registre ACS II, on observe un gradient décroissant dans les prescriptions chez les patients les plus âgés (figure 14).

**Figure 14** – Prescription des traitements B.A.S.I.C. à la sortie de l'hôpital dans le registre ACS II (115)



Cette différence entre les recommandations et la pratique réelle est un phénomène complexe. Il fait intervenir les connaissances et les convictions des médecins et des patients, la iatrogénie, d'éventuels problèmes sociaux ou financiers.

Un certain nombre de facteurs participant à ce phénomène ont été identifiés :

- L'âge est l'un des facteurs les plus importants. Cournot (116) a observé, dans un registre français, une sous-prescription chez les patients de plus de 70 ans en post-infarctus : les antiagrégants n'étaient pas prescrits à 24 % des patients âgés contre 7,5 % chez les plus jeunes ; les résultats sont similaires pour les statines (37 % contre 14 %) et les bêtabloquants (42 % contre 23 %). Seuls les IEC paraissent peu influencés par l'âge, probablement en raison de la forte prévalence d'insuffisance cardiaque chez les patients âgés. Dans ce même registre, le motif souvent invoqué pour justifier une non-prescription est l'« absence d'indication », ce qui incite à diffuser plus largement les recommandations B.A.S.I.C.
- L'initiation hospitalière des traitements est un facteur d'observance à distance, tout comme le suivi par un cardiologue (16).

La iatrogénie comme cause d'arrêt du traitement B.A.S.I.C. est peu étudiée. Elle met en jeu de nombreux mécanismes :

- Le médicament par son action pharmacologique mais aussi l'effet nocebo ;
- Le patient dans son vécu du traitement, sa capacité à décrire et à rapporter un effet indésirable ;
- Le médecin avec la connaissance des traitements, de leurs effets indésirables et du bénéfice escompté par ailleurs.



Plusieurs biais peuvent perturber l'estimation de l'importance de la iatrogénie :

- ▶ Les personnes âgées ont tendance à sous-déclarer leurs effets indésirables (117). Elles attribuent souvent d'authentiques effets iatrogènes à leur âge avancé ;
- ▶ La mise en évidence d'un effet iatrogène repose aussi sur la connaissance par les médecins des signes évocateurs. Beaucoup d'effets indésirables donnent des symptômes aspécifiques comme des vertiges ou des troubles digestifs et il faut penser à un effet secondaire en l'absence de cause évidente ;
- ▶ Il existe aussi un risque de surdéclaration, notamment pour les effets indésirables les plus *médiatisés*. Il est facile d'attribuer toute douleur musculaire aux statines alors que cet effet indésirable est plutôt rare. Le principe de précaution – *d'abord ne pas nuire* – peut inciter à interrompre un traitement dès qu'un effet iatrogène est suspecté.

L'objectif de mon étude est :

- ▶ D'observer les prescriptions au décours d'un événement coronarien aigu (SCA ST+) chez les personnes âgées hospitalisées au CHU de Nantes ;
- ▶ De rechercher les effets indésirables dans cette catégorie particulièrement vulnérable de la population ;
- ▶ D'évaluer les raisons d'une éventuelle discordance entre les recommandations et la réalité et d'estimer le lien avec la iatrogénie ;

## **MATÉRIEL ET MÉTHODE**

Afin d'avoir une approche de la iatrogénie du post-infarctus chez le sujet âgé, j'ai donc réalisé une étude rétrospective observationnelle sur les patients hospitalisés pour infarctus du myocarde transmural (SCA ST+) dans le service de cardiologie au CHU de Nantes.

### **INCLUSION – EXCLUSION**

#### **CRITERES D'INCLUSION**

Les critères d'inclusion retenus ont été :

- ▶ Patients hospitalisés consécutivement dans le service de cardiologie du CHU de Nantes entre le 01/01/2004 et le 31/12/2005 ;
- ▶ Âge supérieur à 70 ans lors de l'hospitalisation ;
- ▶ Infarctus transmural (SCA ST+) ;
- ▶ Patients vivants à la sortie de l'hôpital.

#### **CRITERES D'EXCLUSION**

Les dossiers ne comportant pas de compte-rendu d'hospitalisation ou ne mentionnant pas le traitement de sortie ont été exclus. Aucun autre critère d'exclusion n'a été retenu. Les infarctus non transmuraux (infarctus rudimentaires, actuellement appelés SCA non ST+, angor instable, etc.) ont été exclus a priori lors de la sélection informatique des dossiers, et a posteriori lors de la validation manuelle.

### **RECUEIL DES DONNEES**

Le Département Informatique Médicale a été interrogé pour récupérer les numéros de dossier via le système PMSI. L'interrogation a porté exclusivement sur les infarctus transmuraux (codes 01020701 à 01020705 et I21.0 à I21.3, cf. Annexe 5) hospitalisés en cardiologie (unités 1410 : cardiologie, et 3710 : soins intensifs de cardiologie).

La requête a permis de récupérer 245 occurrences. Une fois exclus les doublons (plusieurs entrées pour un même patient à chaque transfert d'unité, hospitalisations itératives), il restait 173 patients uniques.

Les dossiers de ces 173 patients ont été consultés via le système informatique du CHU de Nantes (Clinicom) permettant de récupérer les comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation.

Chaque dossier a été consulté individuellement afin d'effectuer une première sélection et de supprimer les dossiers incomplets (absence de compte-rendu d'hospitalisation, absence du traitement de sortie) et les erreurs manifestes de codage (SCA non ST+, angor sans infarctus vrai).

Cette première sélection a permis d'isoler 134 dossiers *validés*. Ont été exclus :

- ▶ 19 dossiers incomplets, inexploitable (absence de compte-rendu d'hospitalisation, absence du traitement de sortie). La plupart de ces dossiers correspondaient en fait à des transferts tertiaires d'un autre centre hospitalier pour coronarographie ou angioplastie secondaire, avec retour rapide dans le centre hospitalier d'origine ;
- ▶ 22 erreurs de codage (le détail est résumé dans le tableau 26).

Chacun des dossiers *valides* a été entré dans une base de données. Les informations ont été saisies suivant la grille suivante :

- ▶ Données administratives
- ▶ Antécédents, dont les facteurs de risque cardiovasculaires
- ▶ Données hospitalières :
  - Diagnostic initial ;
  - Rythme lors de l'ECG initial (sinusal, fibrillation auriculaire, rythme électro-entraîné) ;
  - Fraction d'éjection du ventricule gauche ;
  - Fibrinolyse ;
  - Coronarographie, nombre de coronaires atteintes, angioplastie, stenting ;
  - Pontage ;
  - Traitement de sortie : bêtabloquant, aspirine, clopidogrel, IEC, statine, AVK, dérivés nitrés, inhibiteur calcique, autres. Les posologies ont été colligées. Les motifs de non-prescription des médicaments du groupe BASIC ont été rapportés lorsqu'ils étaient disponibles ;
  - Iatrogénie durant l'hospitalisation ;
  - Décès au cours de l'hospitalisation, avec le motif lorsque celui-ci était disponible.

Pour chaque patient vivant à la sortie de l'hôpital, un suivi rétrospectif a été effectué selon la grille suivante :

- ▶ Patient perdu de vue ?
- ▶ Décès depuis la sortie de l'hôpital ?
- ▶ Traitement actuel : bêtabloquant, aspirine, clopidogrel, statine, IEC, AVK, inhibiteur calcique, dérivé nitré, autre. Pour chaque traitement, la posologie était demandée, ainsi

que les événements iatrogènes éventuels. En cas d'absence d'un des traitements du groupe B.A.S.I.C., le motif de non-prescription était demandé ;

- Récapitulatif sur tout événement iatrogène ayant pu se produire durant le suivi du patient ;
- Un espace était laissé pour apporter un commentaire.

Pour remplir cette grille de suivi, j'ai dans un premier temps consulté Clinicom afin de rechercher les patients décédés dans les suites de l'hospitalisation initiale. Pour les patients considérés comme « vivants », un questionnaire comportant 12 items a été adressé par courrier au médecin traitant (cf. annexe 6).

En l'absence de réponse, le médecin a été contacté par téléphone. Huit patients dont le médecin n'était pas disponible ou inconnu ont été appelés directement.

Sur 90 questionnaires envoyés, 76 réponses ont été récupérées, soit par courrier soit par téléphone (taux de réponse 84 %).

Neuf patients ont été perdus de vue.

Le tableau 24 résume les principaux chiffres correspondant au recueil de données.

**Tableau 26 – Résumé des données d'inclusion des dossiers**

| Variable                                                                                            | Résultats  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Occurrences obtenues via le PMSI</b>                                                             | <b>245</b> |
| <b>Patients uniques</b>                                                                             | <b>173</b> |
| Dossiers incomplets                                                                                 | 19         |
| Erreurs de codage                                                                                   | 22         |
| SCA ST- (infarctus rudimentaire)                                                                    | 6          |
| Angor instable                                                                                      | 4          |
| Coronarographie programmée                                                                          | 6          |
| Chirurgie coronaire programmée                                                                      | 2          |
| Embolie pulmonaire                                                                                  | 1          |
| Cause non cardiovasculaire                                                                          | 3          |
| <b>Patients hospitalisés pour infarctus transmural au CHU de Nantes du 01/01/2004 au 31/12/2005</b> | <b>132</b> |
| Décédés pendant l'hospitalisation                                                                   | 31         |
| <b>Patients vivants en post-hospitalier</b>                                                         | <b>101</b> |
| Perdus de vue                                                                                       | 9          |

## ANALYSE DES DONNEES

Les données utiles ont été transférées de la base de données Framemaker vers le logiciel Excel pour analyse statistique.

Le test de Fischer a été utilisé pour réaliser des comparaisons de groupes.

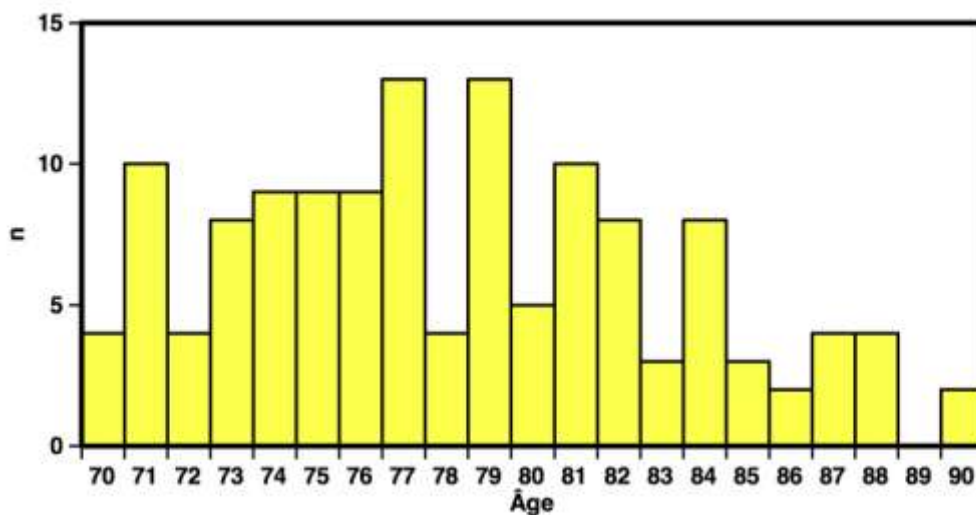
# RÉSULTATS

## DONNEES ISSUES DE L'ECHANTILLON INITIAL

Les patients réellement inclus dans l'étude sont les 101 patients vivants à la sortie de l'hôpital. Néanmoins avant d'observer en détail le résultat de la iatrogénie, il apparaît intéressant de considérer l'échantillon initial des 132 patients hospitalisés pour infarctus transmural au CHU en 2004 et 2005, afin d'avoir un regard sur la population du bassin Nantais.

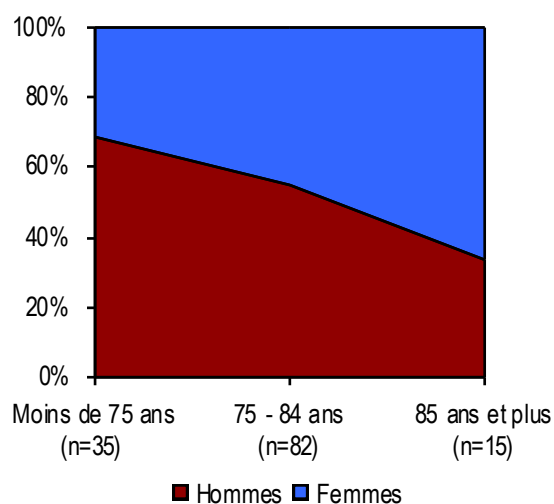
### CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION INITIALE

L'âge moyen est de 78,7 ans ; L'âge minimum est de 70 ans, l'âge maximum de 90 ans. Dans le sous-groupe des 70-79 ans, on retrouve un âge moyen de 75,5 ans. Au-delà de 80 ans, l'âge moyen est de 84 ans.



Le sex-ratio est de 1,28 pour l'ensemble de la population étudiée. Si on étudie les sous-groupes d'âge, la proportion de femme augmente quand l'âge avance (68 % d'hommes avant 75 ans contre 33 % après 85 ans).

**Figure 15 – Répartition des patients selon le sexe (%)**



### **MORTALITE HOSPITALIERE**

31 personnes sont décédées au cours de leur hospitalisation soit une mortalité intra-hospitalière de 23,5 %. Il faut noter que les décès pré-hospitaliers ne sont pas comptabilisés. L'âge joue un rôle péjoratif : la mortalité est de 18 % entre 70 et 79 ans et 32,6 % après 80 ans.

**Tableau 27 – Causes de décès parmi la population hospitalisée**

| Cause de décès                                                                                                             | Nombre<br>(n = 31) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Mécanique (rupture myocardique, de pilier)                                                                                 | 10                 |
| Choc cardiogénique réfractaire                                                                                             | 12                 |
| Trouble rythmique (fibrillation ventriculaire, asystolie, dissociation électromécanique) ou conducteur (BAV de haut grade) | 5                  |
| Accident vasculaire cérébral                                                                                               | 3                  |
| Non renseigné                                                                                                              | 1                  |

*BAV : bloc auriculo-ventriculaire*

## TRAITEMENT HOSPITALIER

Tableau 28 – Caractéristiques des patients ayant survécu à leur infarctus

| Variable                                          | Ensemble de la population<br>(n = 101) | 70 – 79 ans<br>(n = 68) | ≥ 80 ans<br>(n = 33) |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Hommes</b>                                     | 53 (52,5%)                             | 39 (57,4%)              | 14 (42,4%)           |
| <b>Femmes</b>                                     | 48 (47,5%)                             | 29 (42,6%)              | 19 (57,6%)           |
| <b>Antécédents cardiovasculaires</b>              |                                        |                         |                      |
| Angor/infarctus précédent                         | 15 (14,9%)                             | 7 (10,3%)               | 8 (24,2%)            |
| Artériopathie des membres inférieurs              | 4 (4,0%)                               | 2 (2,9%)                | 2 (6,1%)             |
| Accident vasculaire cérébral                      | 4 (4,0%)                               | 3 (4,4%)                | 1 (3,0%)             |
| <b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>        |                                        |                         |                      |
| Tabac                                             | 28 (27,7%)                             | 22 (32,4%)              | 6 (18,2%)            |
| Hypertension artérielle                           | 61 (60,4%)                             | 41 (60,3%)              | 20 (60,6%)           |
| Dyslipidémie                                      | 43 (42,6%)                             | 31 (45,6%)              | 12 (36,4%)           |
| Diabète                                           | 19 (18,8%)                             | 12 (17,6%)              | 7 (21,2%)            |
| <b>Localisation de l'infarctus</b>                |                                        |                         |                      |
| Antéroseptal, apical                              | 77 (76,2%)                             | 52 (76,5%)              | 25 (75,8%)           |
| Antérieur étendu                                  | 16 (15,8%)                             | 12 (17,6%)              | 4 (12,1%)            |
| Latéral                                           | 2 (2,0%)                               | 1 (1,5%)                | 1 (3,0%)             |
| Basal, postérolatéral, inférieur                  | 6 (5,9%)                               | 3 (4,4%)                | 3 (9,1%)             |
| Septal profond                                    | 0                                      | 0                       | 0                    |
| <b>Traitement initial</b>                         |                                        |                         |                      |
| Fibrinolyse*                                      | 25 (25%)                               | 21 (31,3%)              | 4 (12,1%)            |
| Angioplastie**                                    | 65 (65,7%)                             | 50 (75,8%)              | 15 (45,5%)           |
| <i>Dont implantation d'un ou plusieurs stents</i> | 61 (61,6%)                             | 47 (71,2%)              | 14 (42,4%)           |
| Pontage coronarien                                | 3 (3,0%)                               | 3 (4,4%)                | 0                    |

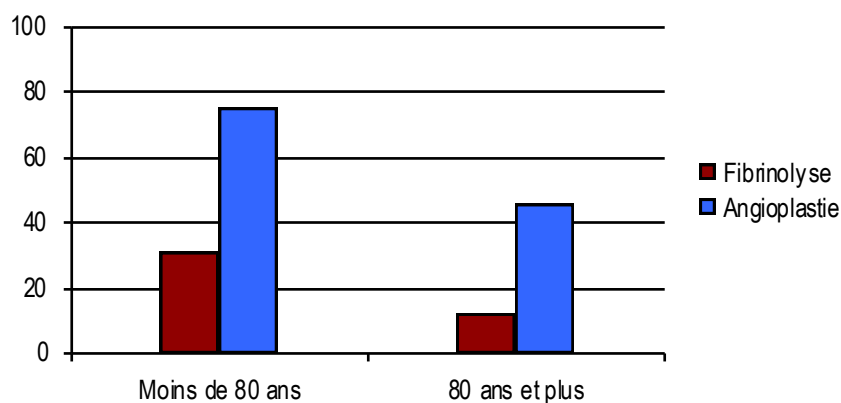
\* sur échantillon partiel (n=100)

\*\* sur échantillon partiel (n=99)

Le tableau 28 résume les caractéristiques des patients ayant survécu à leur infarctus. Les comparaisons entre les différentes tranches d'âge ne sont pas statistiquement significatives, mais les résultats semblent similaires à ceux des registres internationaux. La localisation de l'infarctus montre que les infarctus antérieurs ou antérieurs étendus prédominent très largement (92 %).

Le recours aux techniques de revascularisation tend à diminuer avec l'âge : alors que 76 % des patients bénéficient d'une angioplastie entre 70 et 79 ans, seul 45 % des plus de 80 ans profitent d'une désobstruction mécanique.

Figure 16 – Proportion de patients bénéficiant d'une revascularisation



## TRAITEMENT DE SORTIE

Tableau 29 – Traitement à la sortie de l'hôpital

| Variable                          | Ensemble de la population<br>(n = 101) |         | 70 – 79 ans<br>(n = 68) |         | ≥ 80 ans<br>(n = 33) |         |
|-----------------------------------|----------------------------------------|---------|-------------------------|---------|----------------------|---------|
|                                   | n/N (%)                                |         | n/N (%)                 |         | n/N (%)              |         |
| <b>BASIC</b>                      |                                        |         |                         |         |                      |         |
| Bêtabloquant*                     | 82/94                                  | (87%)   | 58/64                   | (91%)   | 24/30                | (80%)   |
| Aspirine**                        | 78/79                                  | (99%)   | 55/56                   | (98%)   | 23/23                | (100%)  |
| Clopidogrel                       | 70                                     | (69%)   | 53                      | (77%)   | 17                   | (51%)   |
| <i>Aspirine et/ou clopidogrel</i> | 80/80                                  | (100%)  | 56/56                   | (100%)  | 24/24                | (100%)  |
| Statine                           | 95/101                                 | (94%)   | 66/68                   | (97%)   | 29/33                | (88%)   |
| IEC                               | 90/101                                 | (89%)   | 62/68                   | (91%)   | 28/33                | (85%)   |
| AA2                               | 4                                      | (4%)    | 3                       | (4,4%)  | 1                    | (3%)    |
| <b>Autres traitements</b>         |                                        |         |                         |         |                      |         |
| Anti-vitamines K                  | 22                                     | (21,8%) | 13                      | (19,1%) | 9                    | (27,3%) |
| Inhibiteurs calciques             | 9                                      | (8,9%)  | 7                       | (10,3%) | 2                    | (6,1%)  |
| Dérivés nitrés                    | 17                                     | (16,8%) | 9                       | (13,2%) | 8                    | (24,2%) |

n : nombre de patients recevant le traitement

N : nombre de patients théoriquement susceptibles de recevoir le traitement (absence de contre-indication ; pour l'aspirine absence de prise d'AVK)

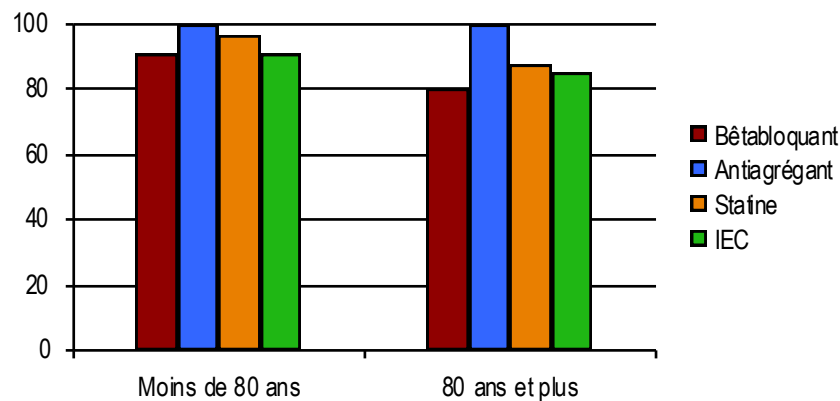
(%) : pourcentage de patients recevant le traitement

\* 7 contre-indications vraies (6 troubles ventilatoires obstructifs, 1 rétrécissement aortique hyperserré)

\*\* 21 patients sous anticoagulants, 1 allergie



Figure 17 – Prescriptions de sortie selon l'âge (%)



Toutes les classes sont très largement prescrites à la sortie de l'hôpital. En données brutes, seuls 78 patients parmi les 101 survivants prennent de l'aspirine à la sortie (77 %). En fait 21 patients prennent un anti-vitamine K et n'ont donc pas d'aspirine. Par ailleurs, 2 autres patients prennent du clopidogrel sans prendre d'aspirine. Si l'on exclut les patients sous anti-vitamine K (tableau 29 et figure 17), 100 % des patients prennent un antiagrégant plaquettaire.

Les bêtabloquants sont les traitements les moins prescrits, mais le taux reste très élevé : 87 % en moyenne chez les patients sans contre-indication, avec une disparité importante selon l'âge (91 % avant 80 ans contre 80 % au-delà). On compte 19 patients qui n'ont pas de bêtabloquant à la sortie :

- ▶ 6 pour un trouble ventilatoire obstructif contre-indiquant la prise de bêtabloquant ;
- ▶ 6 pour une insuffisance cardiaque non stabilisée ;
- ▶ 1 pour un rétrécissement aortique hyperserré ;
- ▶ 3 patients ont eu un effet iatrogène nécessitant l'arrêt du traitement ;
- ▶ 3 patients n'ont pas de motif renseigné.

Six patients n'ont pas de statine à la sortie : 5 n'ont pas de motif renseigné justifiant l'absence de statine. Un patient n'a pas été traité en raison d'une altération de l'état général.

Onze patients n'ont pas eu d'IEC à la sortie :

- ▶ 5 pour un effet indésirable (pour 2 patients l'IEC a été remplacé par un AA2) ;
- ▶ 2 pour une insuffisance rénale décompensée ;
- ▶ 2 n'ont pas de motif renseigné ;
- ▶ 2 patients étaient déjà sous AA2 (soit 4 patients à la sortie de l'hôpital sous AA2).

### **MORTALITE DURANT LE SUIVI POST-HOSPITALIER**

Après l'hospitalisation, 9 patients ont été perdus de vue. Ils sont considérés comme vivants et n'ayant pas eu d'effet iatrogène à distance de l'hospitalisation.

19 patients sont décédés au cours du suivi. Le tableau 30 résume les causes de décès pendant le suivi. Seul 1 événement iatrogène s'est révélé fatal : une hémorragie digestive chez une patiente de 76 ans prenant l'association aspirine–clopidogrel.

**Tableau 30 – Causes de décès durant le suivi**

| <b>Cause de décès</b>        | <b>Nombre<br/>(n = 19)</b> |
|------------------------------|----------------------------|
| Récidive d'infarctus         | 5                          |
| Insuffisance cardiaque       | 5                          |
| Accident vasculaire cérébral | 2                          |
| Hémorragie digestive         | 1                          |
| Cancer                       | 3                          |
| Pneumopathie                 | 1                          |
| Non renseigné                | 2                          |

### **MORTALITE GLOBALE**

Sur les 132 patients hospitalisés initialement en cardiologie, 50 sont décédés au terme du suivi (31 à l'hôpital et 19 durant le suivi), soit une mortalité globale de 38 % à la fin de l'étude.

## TRAITEMENT A DISTANCE DE L'HOSPITALISATION

**Tableau 31** – Prescriptions à distance de l'hospitalisation

| Variable                          | Ensemble de la population<br>(n = 73) | 70 – 79 ans<br>(n = 53) | ≥ 80 ans<br>(n = 20) |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------|
|                                   | n/N (%)                               | n/N (%)                 | n/N (%)              |
| <b>BASIC</b>                      |                                       |                         |                      |
| Bêtabloquant*                     | 58/67 (87%)                           | 44/49 (90%)             | 14/18 (78%)          |
| Aspirine**                        | 45/65 (69%)                           | 34/49 (70%)             | 11/16 (69%)          |
| Clopidogrel                       | 37 (51%)                              | 30 (57%)                | 7 (35%)              |
| <i>Aspirine et/ou clopidogrel</i> | 65/65 (100%)                          | 49/49 (100%)            | 16/16 (100%)         |
| Statine                           | 70/73 (96%)                           | 51/53 (96%)             | 19/20 (95%)          |
| IEC                               | 53/73 (73%)                           | 36/52 (69%)             | 17/20 (85%)          |
| AA2                               | 13 (18%)                              | 12 (23%)                | 1 (5%)               |
| <i>IEC ou AA2</i>                 | 66 (90%)                              | 48 (91%)                | 18 (90%)             |
| <b>Autres traitements</b>         |                                       |                         |                      |
| Anti-vitamines K                  | 9 (12,5%)                             | 5 (9,6%)                | 4 (20,0%)            |
| Inhibiteurs calciques             | 13 (18,1%)                            | 12 (23,1%)              | 1 (5,0%)             |
| Dérivés nitrés                    | 10 (13,9%)                            | 7 (13,5%)               | 3 (15,0%)            |

n : nombre de patients recevant le traitement

N : nombre de patients théoriquement susceptibles de recevoir le traitement (absence de contre-indication ; pour l'aspirine absence de prise d'AVK)

(%) : pourcentage de patients recevant le traitement

\* 6 contre-indications vraies (dont 5 troubles ventilatoires obstructifs, 1 dysfonction sinusale)

\*\* 8 patients sous anticoagulants

Au terme du suivi, 58 patients sur 73 prennent un bêtabloquant. Parmi les 15 patients qui n'en prennent pas, 6 ont une contre-indication (5 troubles ventilatoires obstructifs, 1 dysfonction sinusale), 3 ont eu un effet indésirable lié à un bêtabloquant, 5 n'ont pas de motif évident, 1 patient n'a pas de traitement en raison d'une « insuffisance cardiaque sévère », ce qui théoriquement serait plutôt une indication au traitement.

Seuls 45 patients prennent de l'aspirine (dont 17 prennent toujours aspirine et clopidogrel), mais cela masque en fait un report très fort des prescriptions sur le clopidogrel. Huit patients prennent un anti-vitamine K seul, 19 patients prennent du clopidogrel seul et un patient prend l'association clopidogrel-fluindione. Si l'on exclut les patients prenant un anticoagulant, 100 % des patients prennent un antiagrégant plaquettaire.

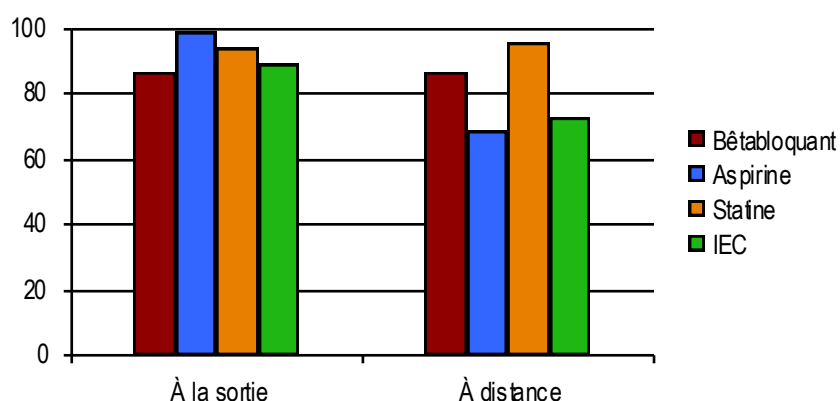
Trois patients n'ont pas de statine sans motif clairement identifiable.

Parmi les 20 patients ne recevant pas d'IEC, 13 prennent un AA2 (dont 8 pour un effet indésirable dû à un IEC). Seuls 7 patients ne prennent aucun traitement du système rénine-angiotensine : un unique patient a une contre-indication (œdème angioneurotique), 2 ont subi des effets indésirables, 3 n'ont pas de motif clairement identifiable et un dernier patient s'est révélé non observant.

**Tableau 32 – Évolution des prescriptions au cours du temps**

| Variable                   | À la sortie de l'hôpital |       | À distance |       | p     |
|----------------------------|--------------------------|-------|------------|-------|-------|
| <b>BASIC</b>               |                          |       |            |       |       |
| Bêtabloquant*              | 82/94                    | 87%   | 58/67      | 87%   | 1,00  |
| Aspirine**                 | 78/79                    | 99%   | 45/65      | 69%   | 0,03  |
| Clopidogrel                | 70                       | 69%   | 37         | 51%   | 0,02  |
| Aspirine et/ou clopidogrel | 79/79                    | 100%  | 65/65      | 100%  | 1,00  |
| Statine                    | 95/101                   | 94%   | 70/73      | 96%   | 0,74  |
| IEC                        | 90/101                   | 89%   | 53/73      | 73%   | 0,008 |
| AA2                        | 4                        | 4%    | 13         | 18%   | 0,003 |
| <b>Autres traitements</b>  |                          |       |            |       |       |
| Antivitamine K             | 22                       | 21,8% | 9          | 12,5% |       |
| Inhibiteurs calciques      | 9                        | 8,9%  | 13         | 18,1% |       |
| Dérivés nitrés             | 17                       | 16,8% | 10         | 13,9% |       |

**Figure 18 – Évolution des prescriptions pendant l'étude (% de patients traités)**

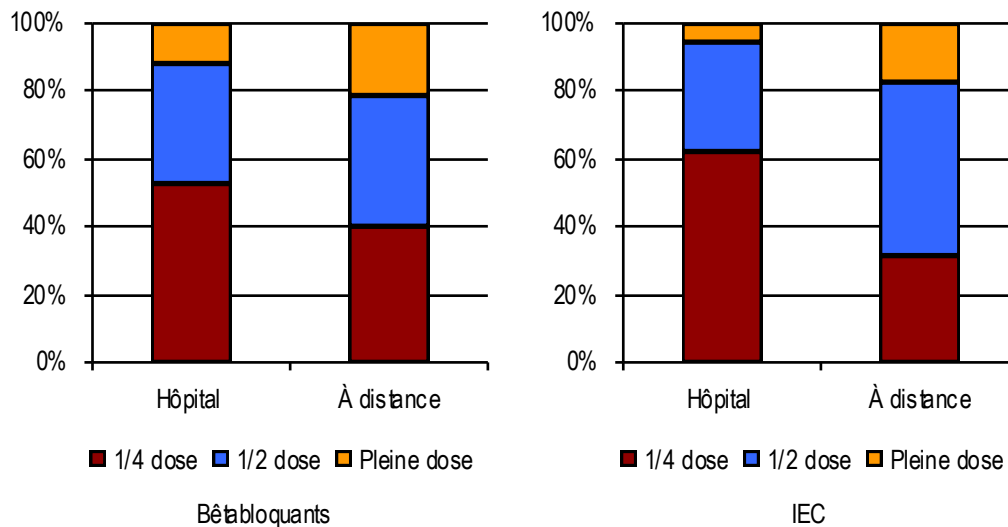


On observe deux tendances différentes selon les classes thérapeutiques :

- Les bêtabloquants et les statines ont un niveau de prescription qui reste stable au cours du temps, y compris après plusieurs années (le suivi moyen est de 2,2 ans).
- Les IEC et l'aspirine paraissent subir une érosion assez importante des prescriptions à distance de l'hospitalisation. En fait les prescriptions d'IEC se reportent largement sur les AA2 et le taux global de médicaments du système rénine–angiotensine reste stable : 93 % des patients sont sous IEC ou AA2 à la sortie de l'hôpital contre 91 % lors du suivi à distance. De même l'apparente érosion des prescriptions d'aspirine se fait au profit du clopidogrel qui est souvent préféré à l'aspirine comme antiagrégant au long cours.

## POSOLOGIE DES BETABLOQUANTS ET DES IEC

**Figure 19** – Doses prescrites pour les bêtabloquants et les IEC à la sortie de l'hôpital et lors du suivi



Contrairement aux recommandations les bêtabloquants et les IEC sont prescrits à des posologies largement inférieures à celles utilisées dans les grands essais cliniques. A peine 20 % des patients arrivent à la posologie cible. Il existe toutefois une amélioration dans le temps, à distance de l'événement aigu, puisqu'on passe des plus faibles posologies vers les posologies intermédiaires.

## IATROGENIE

Au cours de l'étude, 41 événements iatrogènes ont été relevés parmi les 101 patients vivants à la sortie de l'hôpital (12 événements durant l'hospitalisation, 29 durant le suivi). Ce sont 36 patients qui ont souffert d'au moins un effet indésirable soit 35,6 % des patients (tableau 33).

**Tableau 33 – Événements indésirables rapportés**

|                                                                                                        | Ensemble de la population | 70 – 79 ans       | ≥ 80 ans          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| Événements iatrogènes lors de l'hospitalisation (n=101)                                                | 12                        | 5                 | 7                 |
| Événements iatrogènes lors du suivi (n=92)*                                                            | 29                        | 20                | 9                 |
| <b>Total des événements iatrogènes</b>                                                                 | <b>41</b>                 | <b>25</b>         | <b>16</b>         |
| Patients ayant eu un effet iatrogène durant l'hospitalisation (n=101)                                  | 11 (10,9%)                | 5 (7,4%)          | 6 (18,2%)         |
| Patients ayant eu un effet iatrogène durant le suivi (n=92)*                                           | 26 (28,3%)                | 17 (27,0%)        | 9 (31,0%)         |
| <b>Nombre total de patients ayant eu au moins un effet indésirable durant la totalité de l'étude**</b> | <b>36 (35,6%)</b>         | <b>22 (32,3%)</b> | <b>14 (42,4%)</b> |

\* sur les 101 patients vivants à la sortie de l'hôpital, 9 ont été perdus de vue. Certains effets secondaires se sont manifestés chez des patients décédés au cours du suivi et sont donc comptabilisés parmi les 92 patients pour lesquels on dispose de données du suivi

\*\* 1 patient de 80 ans a souffert d'un effet indésirable en cours d'hospitalisation et à sa sortie

**Tableau 34 – Sévérité des effets indésirables**

|                            | Total (n=41) | Durant l'hospitalisation (n=12) | Lors du suivi (n=29) |
|----------------------------|--------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>Événements sévères*</b> | 10 (24%)     | 7 (58%)                         | 3 (10%)              |
| <b>Événements bénins</b>   | 31 (76%)     | 5 (42%)                         | 26 (90%)             |

\* Ont été considérés comme sévères les événements responsables du décès du patient, d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation, ou nécessitant de prescrire des traitements ou des examens complémentaires complexes.

Les effets iatrogènes relevés sont : 3 chocs cardiogéniques, 3 blocs auriculo-ventriculaires, 2 insuffisances rénales aiguës sévères, un œdème angioneurotique et une hémorragie digestive fatale.

Un quart des effets indésirables colligés peuvent être considérés comme sévères, nécessitant une prise en charge complexe dépassant la simple modification de traitement. Néanmoins la plupart des effets graves surviennent durant l'hospitalisation où plus d'un effet iatrogène sur deux est sérieux. La phase d'initiation des traitements est une période critique, dont les risques sont connus pour les bêtabloquants et les IEC, qui nécessitent des posologies très progressives. À distance de l'hospitalisation en revanche, la plupart des effets indésirables sont bénins.

Si l'on analyse chaque classe thérapeutique indépendamment, on constate de grandes disparités. L'essentiel de la iatrogénie est dû aux IEC (51 % des événements iatrogènes) et aux bêtabloquants (29 % des événements iatrogènes).

**Figure 20** – Responsabilité de chaque classe pharmacologique dans l'apparition d'un effet iatrogène (%)

| Classe pharmacologique            | Nombre d'évènements |
|-----------------------------------|---------------------|
| <b>Bêtabloquants*</b>             | <b>12 (29,3%)</b>   |
| <b>IEC*</b>                       | <b>21 (51,2%)</b>   |
| Antiagrégants                     | 2 (4,9%)            |
| Statines                          | 2 (4,9%)            |
| Dérivés nitrés                    | 2 (4,9%)            |
| AVK                               | 1 (2,4%)            |
| Inhibiteurs calciques             | 3 (7,3%)            |
| <b>Nombre total d'évènements*</b> | <b>41</b>           |

\* 2 effets communs entre un bêtabloquant et un IEC

Les événements iatrogènes hospitaliers et post-hospitaliers ont été regroupés pour chaque classe pharmacologique afin de peser leur influence respective.

## Bêtabloquants

| Iatrogénie                                     | Patients ayant pris un bêtabloquant (n = 87) | 70 – 79 ans (n = 60) | ≥ 80 ans (n = 27) |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Troubles de conduction, bradycardie            | 5 (6%)                                       | 3 (5%)               | 2 (7%)            |
| Choc cardiogénique                             | 1 (1%)                                       | –                    | 1 (4%)            |
| Bronchospasme                                  | 1 (1%)                                       | –                    | 1 (4%)            |
| Hypotension                                    | 5 (6%)                                       | 2 (3%)               | 3 (11%)           |
| <b>Total*</b>                                  | <b>12 (14%)</b>                              | <b>5 (8%)*</b>       | <b>7 (26%)*</b>   |
| <i>Dont nécessitant un arrêt de traitement</i> | <i>8 (9%)</i>                                | <i>3 (5%)</i>        | <i>5 (18%)</i>    |

\*  $p = 0,04$

Les bêtabloquants sont responsables de 29 % des effets indésirables. Parmi les 87 patients ayant pris des bêtabloquants au cours de l'étude, douze (14 %) ont souffert d'effets indésirables. Parmi ces douze patients, 8 ont été contraints d'arrêter leur traitement (soit 9 % d'arrêts pour iatrogénie), majoritairement des patients âgés de plus de 80 ans qui sont plus sensibles au risque de iatrogénie secondaire à la prise d'un bêtabloquant.

Toutes causes confondues, 12 patients ont dû interrompre leur traitement bêtabloquant. Pour 8 d'entre eux il s'agissait de l'apparition d'un effet iatrogène. Au total 2/3 des interruptions de traitement sont dues à la iatrogénie. Seul un des arrêts de bêtabloquant a donné lieu à une prescription de vérapamil.

Si l'on ne considère que les patients vivants à la fin de l'étude (n=73 dont 58 prenant des bêtabloquants au moment de l'interrogatoire) :

- ▶ 56 avaient un bêtabloquant à l'hôpital et l'ont poursuivi ; 2 n'en avaient pas et ont bénéficié d'une prescription secondairement ;
- ▶ 9 avaient un bêtabloquant à l'hôpital et ont dû l'interrompre. Dans 5 cas (55 %) il s'agissait de iatrogénie ;
- ▶ 8 n'en ont jamais eu.

Les principaux effets indésirables rapportés sont les suivants :

**Troubles conductifs, bradycardie :**

- Une patiente de 88 ans a fait des pauses sinusales à l'hôpital sous bêtabloquant (molécule non renseignée). Elle est sortie sans bêtabloquant et est décédée durant le suivi d'une récurrence d'infarctus.
- Une patiente de 79 ans a fait un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré durant son hospitalisation, avec l'association amiodarone + acébutolol. L'amiodarone a été interrompu et la patiente est sortie avec 100 mg/j d'acébutolol. Deux ans après son hospitalisation elle prenait toujours 100 mg/j d'acébutolol.
- Un patient de 74 ans a fait après son hospitalisation un bloc auriculoventriculaire du 1<sup>er</sup> degré sous acébutolol 100 mg/j. Le traitement a été interrompu définitivement.
- Un patient de 81 ans, sorti de l'hôpital avec 100 mg d'acébutolol par jour, a fait une bradycardie. Le traitement a été interrompu définitivement.
- Une patiente de 77 ans a fait à distance de l'hospitalisation un bloc auriculoventriculaire du 3<sup>e</sup> degré avec l'association acébutolol 100 mg/j + amiodarone. Les deux traitements ont été interrompus définitivement.

**Troubles ventilatoires obstructifs :**

- Une patiente de 86 ans a fait une dyspnée spastique sous bisoprolol. Le bêtabloquant a été définitivement interrompu et n'a pas été repris après l'hospitalisation. Elle n'a pas eu de traitement de remplacement.

**Hypotensions :**

- Une patiente de 90 ans a fait une hypotension avec l'association bisoprolol + périndopril. Le bisoprolol a été définitivement interrompu. Le périndopril a été poursuivi.



- Un patient de 75 ans a fait une hypotension avec l'association acébutolol 50 mg/j + trandolapril 0,5 mg/j. L'IEC a été interrompu et le patient a conservé l'acébutolol à la même dose.
- Un patient de 81 ans a fait une hypotension après son hospitalisation, avec 1,25 mg/j de bisoprolol. Le traitement a été interrompu définitivement.
- Une patiente de 88 ans a fait une hypotension sous bisoprolol qui a été conservé à 1,25 mg/j.
- Une patiente de 76 ans a fait une hypotension après son hospitalisation, sous ramipril 5 mg/j et bisoprolol 1,25 mg/j. Le bêtabloquant a été arrêté et la posologie du ramipril a été diminuée. La patiente est décédée secondairement d'une hémorragie digestive.

### Choc cardiogénique :

- Un patient de 80 ans ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche estimée à 40 % a fait un choc cardiogénique à l'hôpital à l'introduction de l'acébutolol. Le bêtabloquant a pu être réintroduit à la dose de 50 mg/j. Trois ans plus tard le patient prenait toujours 50 mg d'acébutolol par jour.

### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

| Iatrogénie                                     | Patients ayant pris un IEC (n = 95) | 70 – 79 ans (n = 65) | ≥ 80 ans (n = 30) |
|------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Toux                                           | 10 (10%)                            | 9 (14%)              | 1 (3%)            |
| Insuffisance rénale                            | 3 (3%)                              | –                    | 3 (10%)           |
| Œdème angioneurotique                          | 1 (1%)                              | 1 (1,5%)             | –                 |
| Insuffisance cardiaque                         | 1 (1%)                              | –                    | 1 (3%)            |
| Hypotension                                    | 2 (2%)                              | 2 (3%)               | –                 |
| Agueusie                                       | 1 (1%)                              | 1 (1,5%)             | –                 |
| Asthénie                                       | 2 (2%)                              | 1 (1,5%)             | 1 (3%)            |
| Urticaire                                      | 1 (1%)                              | 1 (1,5%)             | –                 |
| <b>Total</b>                                   | 21 (22%)                            | 15 (23%)             | 6 (20%)           |
| <i>Dont nécessitant un arrêt de traitement</i> | 15 (16%)                            | 12 (18%)             | 3 (10%)           |

Les IEC sont responsables d'un peu plus de la moitié (51 %) des effets indésirables relevés au cours du suivi. Il s'agit dans la plupart des cas d'effets bénins ; dans la moitié des cas, il s'agit d'une toux.

Parmi les 101 patients ayant survécu à leur infarctus, 95 se sont vu prescrire des IEC à l'hôpital. Vingt et un ont eu des effets indésirables (22 %). Sur les 18 arrêts recensés toutes causes confondues, 15 sont dus à la iatrogénie (83 %). Parmi ces 15 arrêts pour iatrogénie, 10 ont bénéficié de la prescription d'un AA2.

Les principaux effets recensés sont les suivants :

**Toux :**

Dix patients ont souffert d'une toux. Dans deux cas elle est apparue durant l'hospitalisation. Huit patients ont vu leur IEC remplacé par un AA2. Deux autres patients ont gardé le même traitement (périndopril dans les deux cas).

**Insuffisance rénale :**

Une insuffisance rénale est apparue chez 3 patients après la prise d'un IEC :

- Une femme de 82 ans a fait une insuffisance rénale sous IEC avec comme autre facteur aggravant une injection d'iode pour une coronarographie. Le traitement a été interrompu définitivement, sans introduction d'AA2.
- Une femme de 87 ans a fait après son hospitalisation une insuffisance rénale aiguë avec l'association IEC – furosémide – aldactone. La patiente est décédée au cours du suivi.
- Un homme de 82 ans a fait une insuffisance rénale aiguë sous IEC au cours de l'hospitalisation (pas d'autre facteur déclenchant notifié). Le traitement n'a pas été reconduit à la sortie et le patient est décédé durant le suivi.

**Œdème angio-neurotique :**

Une femme de 73 ans a fait un œdème angioneurotique sous IEC, apparu durant l'hospitalisation. L'IEC a été interrompu définitivement et la patiente n'a pas reçu d'AA2 y compris durant le suivi.

**Insuffisance cardiaque :**

Une femme de 88 ans a fait une décompensation cardiaque lors d'une augmentation de dose de ramipril durant son hospitalisation. Elle a pu sortir avec 1,25 mg/j de ramipril. Elle est décédée secondairement.

**Hypotension :**

- Un homme de 75 ans a fait durant le suivi une hypotension avec l'association atenolol – trandolapril. L'IEC a été interrompu définitivement et la dose du bêtabloquant a été diminuée.
- Une femme de 76 ans a fait une hypotension après sa sortie de l'hôpital. Elle avait dans son traitement du bisoprolol et du ramipril. Le bêtabloquant a été définitivement arrêté et la dose de ramipril a été baissée. La patiente est décédée au cours du suivi.

### **Autres :**

- Une femme de 72 ans s’est plainte d’agueusie sous périndopril. Le traitement a été changé au profit d’un AA2 (molécule non précisée).
- Un homme de 73 ans s’est plaint d’asthénie sous ramipril. Le traitement a été diminué transitoirement. Une femme de 80 ans a aussi décrit une fatigue, sous périndopril, remplacé par lisinopril.
- Un homme de 75 ans a fait une éruption urticarienne sous lisinopril – hydrochlorothiazide (Zestorétic®). Le traitement a été remplacé par l’association valsartan – hydrochlorothiazide.

### **Antiagrégants**

| Iatrogénie                                    | Patients ayant pris de l’aspirine et/ou du clopidogrel (n = 93) | 70 – 79 ans (n = 64) | ≥ 80 ans (n = 29) |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Hémorragie mortelle sous aspirine–clopidogrel | 1                                                               | 1                    | –                 |
| Gastrite                                      | 1                                                               | 1                    | –                 |
| <b>Total</b>                                  | 2                                                               | 2                    | –                 |

Alors qu’ils ne représentent que 2 des 41 événements iatrogènes, les antiagrégants sont responsables du seul décès dû à la iatrogénie : une femme de 76 ans est décédée avec l’association aspirine 75 mg/j – clopidogrel 75 mg/j, prescrits après une angioplastie avec implantation d’un stent.

La gastrite s’est produite chez un homme de 76 ans prenant 160 mg/j d’aspirine et a été responsable d’une anémie. On ne sait pas si elle a nécessité une transfusion. L’aspirine a été remplacée par du clopidogrel.

### **Statines**

| Iatrogénie   | Patients ayant pris une statine (n = 97) | 70 – 79 ans (n = 66) | ≥ 80 ans (n = 31) |
|--------------|------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Myalgies     | 1                                        | –                    | 1                 |
| Prurit       | 1                                        | 1                    | –                 |
| <b>Total</b> | 2                                        | 1                    | 1                 |

Ces 2 effets indésirables bénins confirment l'excellente tolérance des statines quelle que soit la classe d'âge. Ceci se traduit par un très bon taux de prescription : 94 % des patients à la sortie de l'hôpital ont bénéficié de la prescription d'une statine. Les myalgies sont apparues chez une femme de 81 ans prenant 20 mg de pravastatine par jour. La patiente étant décédée au cours du suivi, on ne sait pas si cela a entraîné un arrêt de traitement, ni s'il y a eu une élévation de l'activité de la CPK.

Une femme de 72 ans s'est plainte de prurit sous atorvastatine, remplacée par la rosuvastatine.

Malgré cette excellente tolérance, 5 personnes sont sorties sans statine en l'absence de contre-indication ou intolérance clairement établies.

Parmi les 73 patients survivants, 70 ont une statine dans leur traitement : dans 2 cas, le traitement a été ajouté après l'hospitalisation. Deux personnes ont vu leur traitement interrompu en ville sans motif clair. Un patient n'a pas eu de statine, ni à l'hôpital, ni à la sortie.

## Autres classes pharmacologiques

| iatrogénie                    | Ensemble de la population<br>(n = 101) | 70 – 79 ans<br>(n = 68) | ≥ 80 ans<br>(n = 33) |
|-------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Dérivés nitrés</b>         | <b>2</b>                               | <b>1</b>                | <b>1</b>             |
| Hypotension                   | 1                                      | 1                       | –                    |
| Céphalées                     | 1                                      | –                       | 1                    |
| <b>Anti-vitamine K</b>        | <b>1</b>                               | <b>–</b>                | <b>–</b>             |
| Épistaxis                     | 1                                      | –                       | –                    |
| <b>Inhibiteurs calciques</b>  | <b>3</b>                               | <b>3</b>                | <b>–</b>             |
| Insuffisance cardiaque        | 1                                      | 1                       | –                    |
| Hypotension                   | 1                                      | 1                       | –                    |
| Œdèmes des membres inférieurs | 1                                      | 1                       | –                    |
| <b>Total</b>                  | <b>5</b>                               | <b>4</b>                | <b>1</b>             |

Toutes les autres classes fréquemment prescrites en post-infarctus représentent 12 % des effets indésirables notifiés. Les effets indésirables relevés sont sans surprise.

Concernant les inhibiteurs calciques, on notera que si les inhibiteurs calciques sont dans l'ensemble bien tolérés, le vérapamil, qui possède une activité bradycardisante en plus de son effet vasodilatateur, a été responsable d'une décompensation cardiaque : une femme de 71 ans ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche estimée à 40 %, présentant un

asthme sévère, a reçu du vérapamil au cours de son hospitalisation, responsable d'une poussée d'insuffisance cardiaque. Le traitement a été interrompu définitivement.

## CONSEQUENCES SUR LES PRESCRIPTIONS

Si l'on sépare les patients survivants à la fin de l'étude en deux groupes « iatrogénie » et « absence de iatrogénie » selon qu'ils aient souffert ou non d'un effet indésirable et qu'on étudie le nombre de patients ayant un traitement optimal associant bêtabloquant, antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel), statine et IEC on obtient les résultats suivants :

**Tableau 35 – Pourcentage de traitements complets et incomplets selon la survenue d'un effet indésirable**

| Bêtabloquant + Antiagrégant + Statine + IEC* | Traitement complet | Traitement incomplet |
|----------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Absence d'événement iatrogène (n=40)         | 31 (77%)           | 9 (23%)              |
| Iatrogénie (n=19)                            | 7 (37%)            | 12 (63%)             |

p = 0,0036

\* Les patients présentant une contre-indication à l'un des traitements ont été exclus, de même que les patients prenant un anti-vitamine K. Seuls les événements iatrogènes relatifs à l'un des traitements du groupe B.A.S.I.C. ont été retenus.

L'apparition d'un effet indésirable au cours du suivi est responsable d'un nombre non négligeable d'arrêts et donc de traitements incomplets. Près de 77 % des patients n'ayant eu aucun effet indésirable bénéficient d'un traitement complet. En revanche, les patients ayant souffert d'au moins un effet iatrogène ne sont que 37 % à recevoir un traitement associant les quatre classes du groupe B.A.S.I.C.

Si l'on rajoute les AA2 à l'analyse (bêtabloquant et antiagrégant et statine et IEC ou AA2), on obtient un écart moins prononcé avec 68 % de traitements complets dans le groupe « iatrogénie » contre 87 % dans le groupe « absence de iatrogénie ». En effet, les IEC sont responsables d'une part importante des effets indésirables (notamment la toux) et ils entraînent un report fréquent des prescriptions au profit des AA2.

## DISCUSSION

### POPULATION DE L'ETUDE

Parmi la population survivante à la sortie de l'hôpital, on retrouve des caractéristiques similaires à celles des grands registres de patients :

- ▶ Prédominance des femmes après 80 ans, où elles représentent 58 % des patients. Dans le registre GRACE, 60 % des patients de plus de 85 ans sont des femmes ;
- ▶ Forte proportion d'hypertendus : 6 patients sur 10 ont un antécédent d'hypertension. Dans le registre GRACE, le pourcentage maximum de patients hypertendus est atteint dans la tranche des patients de 65 à 74 ans et est stable ensuite autour de 65 % de patients hypertendus ;
- ▶ Le tabagisme tend à décroître avec l'âge : 32 % avant 80 ans, 18 % au-delà ;
- ▶ Le nombre de patients dyslipidémiques tend à diminuer avec l'âge : 46 % avant 80 ans contre 36 % après ;
- ▶ La proportion de patients diabétiques est importante : 19 % (dans le registre ACS II 30 % des patients étaient diabétiques après 70 ans).

Rappelons que les comparaisons entre les groupes d'âge (70–79 ans / 80 ans et plus) ne sont pas statistiquement significatives dans cette étude, mais toutes ces observations ont déjà été rapportées dans d'autres publications.

### MORTALITE

La mortalité révélée par cette étude est élevée : 23 % de décès à l'hôpital et 38 % à la fin de l'étude après un suivi moyen de 2,2 ans. Dans le registre alsacien de Gottwalles (9), la mortalité hospitalière était de 20,47 %, pour des patients de plus de 75 ans (âge moyen 80 ans). Dans le registre ACS II, la mortalité était de 24 % à 30 jours et 38 % à un an (pour les SCA ST+), mais pour des patients de plus de 80 ans.

Il est possible qu'il existe un biais de sélection susceptible d'expliquer cet excès de mortalité : les patients ont tous été sélectionnés dans un seul centre hospitalier universitaire, qui est un établissement de soins tertiaires et qui concentre les patients dont l'état est le plus grave. Par ailleurs j'ai sélectionné uniquement des patients hospitalisés pour SCA ST+ dont la mortalité est la plus lourde parmi les SCA.

### PRISE EN CHARGE INITIALE

L'analyse de la prise en charge initiale amène les mêmes commentaires que dans les registres GRACE et ACS II : les patients les plus âgés bénéficient notablement moins des techniques de revascularisation que les patients plus jeunes. Si 75 % des patients entre 70 et 80 ans bénéficient d'une angioplastie, seuls 45 % des patients de plus de 80 ans ont un geste de revascularisation mécanique. Ces résultats sont toutefois meilleurs que ce qui a déjà été observé : dans le registre ACS II, seuls 24 % des patients de plus de 80 ans ont bénéficié

d'une angioplastie. Ces bons chiffres sont probablement expliqués par la disponibilité sur le site du CHU de Nantes du matériel et du personnel entraîné pour assurer en permanence des angioplasties percutanées.

## IATROGENIE

Parmi les classes responsables d'évènements iatrogènes, les IEC sont loin devant avec 51 % des effets indésirables notifiés et parmi ceux-ci, la toux est le plus fréquent. À elle seule, elle représente 24 % des évènements indésirables ; viennent ensuite à parts égales les effets secondaires des bêtabloquants avec les troubles de la conduction et les hypotensions, chacun responsable de 12 % des effets indésirables notifiés.

| Classe thérapeutique   | Pourcentage de patients souffrant d'un effet iatrogène | Pourcentage d'effets iatrogènes entraînant une interruption de traitement | Pourcentage de patients devant interrompre leur traitement pour iatrogénie |
|------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Bêtabloquants          | 14 %                                                   | 66 %                                                                      | 9,4 %                                                                      |
| IEC                    | 22 %                                                   | 71 %                                                                      | 17 %                                                                       |
| Aspirine – clopidogrel | 2,56 %                                                 | 100 % (1 décès)                                                           | 2,5 %                                                                      |
| Statines               | 2,10 %                                                 | 0                                                                         | 0                                                                          |

Les IEC entraînent fréquemment des effets indésirables : 22 % des patients traités souffrent de iatrogénie et 71 % de ceux-ci doivent arrêter leur traitement. Au total, ce sont 17 % des patients qui interrompent leur traitement à cause d'un effet iatrogène. Le taux d'arrêt retrouvé dans mon étude est plus élevé que ce qui a pu être observé dans les essais cliniques (TRACE : 8,4 % d'arrêts pour effets secondaires avec le trandolapril, VALIANT : 7,7 % d'arrêt du captopril). Les patients âgés sont donc particulièrement sensibles à la iatrogénie des IEC. Néanmoins, la toux étant le principal effet secondaire cela autorise un changement de classe au profit des AA2 (10 des 15 arrêts d'IEC ont bénéficié d'un remplacement par un AA2).

Les bêtabloquants sont les deuxièmes pourvoyeurs d'effets indésirables. Deux tiers des patients expérimentant un effet iatrogène avec un bêtabloquant sont contraints de l'arrêter. Au total, on compte 9,4 % d'arrêts parmi les patients ayant pris un bêtabloquant, ce qui est proche de ce qu'avait observé Aronow chez des sujets âgés (11 % d'arrêts) (29). Le type d'effet indésirable incite à la prudence ; il s'agit de troubles de la conduction et d'hypotension dont les conséquences peuvent être graves voire vitales. Une chute chez une personne âgée peut être responsable d'une fracture du col du fémur ou d'un traumatisme crânien, alors que 21 % des patients de cette étude sont sous AVK. Par ailleurs les bêtabloquants n'ont pas d'alternative aussi séduisante que peuvent être les AA2 pour les IEC. Le vérapamil n'a été utilisé qu'une seule fois en remplacement d'un bêtabloquant. Ce traitement à l'inconvénient d'être contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, fréquente chez les sujets âgés en post-infarctus, et est lui-même responsable d'effets indésirables

potentiellement sévères (une décompensation cardiaque à l'introduction du vérapamil au cours de l'étude) ; de plus, ses bénéfices sur la morbidité sont largement moindres que ceux d'un bêtabloquant.

L'aspirine présente un profil d'effets indésirables favorable, cela n'est plus à démontrer, néanmoins, ceux-ci sont potentiellement redoutables comme l'illustre cette étude où le seul décès dû à la iatrogénie est secondaire à une hémorragie digestive sous antiagrégant.

Les statines enfin confirment leur excellente tolérance puisque aucun arrêt de traitement n'a été enregistré (le patient ayant souffert de myalgies est décédé en cours de suivi).

La plupart des effets indésirables notifiés peuvent être considérés comme bénins (76 %). Les accidents médicamenteux sévères apparaissent essentiellement pendant l'hospitalisation. Durant cette période, les patients sont particulièrement vulnérables. L'état hémodynamique est souvent précaire au décours immédiat d'un infarctus chez les sujets âgés. Dans le même temps, l'introduction de médicaments ayant une action puissante sur le système cardiovasculaire peut décompenser un équilibre fragile. À ce titre, il est recommandé d'introduire à dose très progressive les bêtabloquants et les IEC en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche, fréquente chez les personnes âgées.

#### **TRAITEMENT A LA SORTIE DE L'HOPITAL ET EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS**

Les grands registres observationnels montrent un défaut de prescription des traitements du groupe B.A.S.I.C. Toutefois au fil des ans les taux de prescription s'améliorent grâce entre autre à la parution de guides de bonnes pratiques. Mon étude s'inscrit dans cette évolution et montre une forte augmentation du suivi des recommandations B.A.S.I.C. y compris chez les patients âgés. À la sortie de l'hôpital, les quatre grandes classes thérapeutiques sont chacune prescrites à plus de 85 % des patients ; par comparaison, dans le registre ACS II, chez les individus de plus de 70 ans, ces traitements étaient prescrits à 74-76 % des patients à l'exception des antiagrégants prescrits à 88 % des patients. Dans l'étude USIC 2000, seuls 64 % des patients bénéficiaient d'une statine et 75 % d'un bêtabloquant, et ceci dans une population non sélectionnée en fonction de l'âge. Le caractère universitaire du centre hospitalier de Nantes explique probablement une bonne part des excellents résultats sur les taux de prescriptions. Par ailleurs tous les patients inclus ont souffert d'un SCA ST+, dont le traitement est particulièrement balisé par de nombreux essais contrôlés et par de multiples recommandations des sociétés savantes.

Il faut toutefois remarquer que les taux de prescriptions de cette étude sont calculés après avoir exclus les patients présentant des contre-indications. On devrait donc tendre vers 100 % ce qui n'est pas encore le cas.



Les statines sont sur l'ordonnance de sortie de 94 % des patients. C'est l'un des traitements qui faisait le plus défaut dans les observations déjà publiées : dans le registre ACS II, seuls 69 % des patients de plus de 70 ans bénéficiaient d'une statine. Au cours du temps, le taux de prescription reste stable, ce qui n'est guère étonnant compte tenu de l'excellente tolérance de ces traitements. Les effets indésirables ont été très rares et bénins, il ne devrait donc y avoir aucun frein à ce que le taux de prescription soit encore plus proche de 100 % si ce n'est que leur bénéfice n'est pas certain chez les patients les plus âgés (l'étude PROSPER (58) s'arrête à 82 ans).

À la sortie de l'hôpital, on compte 89 % de patients sous IEC (73 % chez les plus de 70 ans dans ACS II), probablement en raison de la forte prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les patients âgés. À distance, le taux de prescription s'effondre à 71 % au profit des AA2. Il n'est pas surprenant de retrouver les IEC comme premiers responsables d'effets indésirables. Le choix de l'AA2 de remplacement n'est pas toujours fait au profit de ceux qui ont fait leurs preuves en post-infarctus ou dans l'insuffisance cardiaque mais il existe probablement un effet de classe.

Les prescriptions de bêtabloquants sont limitées par un nombre important de contre-indications : 81 % des patients reçoivent un bêtabloquant à la sortie de l'hôpital ; 87 % si l'on exclut les patients présentant des contre-indications (72 % chez les plus de 70 ans dans ACS II). Bien que leurs effets indésirables soient particulièrement à craindre en raison du risque de chute voire de menace du pronostic vital, le taux de prescription reste relativement stable pendant l'étude : 79 % de patients sous bêtabloquant au terme du suivi ; 88 % si l'on exclut les contre-indications.

À la sortie de l'hôpital, l'aspirine n'est prescrite qu'à 77 % des patients (données brutes) mais cela masque en fait une forte présence des traitements anticoagulants (21 % des patients sont sous AVK à la sortie). En comparaison, 87 % des patients de plus de 70 prenaient de l'aspirine à la sortie de l'hôpital dans le registre ACS II, mais seuls 8 % des patients prenaient de la warfarine. Dans mon étude, si l'on exclut ceux prenant un anticoagulant, 100 % des patients ont un antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel). Alors que le taux d'effets indésirables apparaît faible, on note un report très important des prescriptions d'aspirine vers le clopidogrel à la fin de l'étude, en l'absence de iatrogénie déclarée. Alors que 99 % des patients sans AVK prennent de l'aspirine à la sortie de l'hôpital, ce taux n'est plus que de 69 % à la fin de l'étude, les autres prescriptions ayant toutes basculé vers le clopidogrel. Il est probable que la crainte d'effets indésirables graves dans une population à risque incite les prescripteurs à la prudence et à conserver le clopidogrel au détriment de l'aspirine. L'étude CAPRIE suggère une tendance à un moindre risque d'hémorragie sévère (intracrânienne et digestive) avec le clopidogrel, mais cela porte sur un nombre très restreint d'événements. Par ailleurs le taux global d'événements hémorragiques est équivalent entre aspirine et clopidogrel. L'ACC/AHA propose d'utiliser le clopidogrel comme alternative à l'aspirine en cas d'allergie vraie ou d'intolérance digestive

majeure (34), mais il n'existe aucun argument validant le choix du clopidogrel préférentiellement à l'aspirine en prévention du risque hémorragique.

Plusieurs registres ont montré une érosion des prescriptions avec le temps. Dans le registre GRACE (118), six mois après l'hospitalisation, on observait une baisse d'observance des traitements B.A.S.I.C. de 8 à 20 % selon la classe thérapeutique. À l'inverse de ces résultats, on observe dans mon étude une stabilité des prescriptions pour les bêtabloquants et les statines, malgré la iatrogénie. On peut étendre cette observation aux antiagrégants et aux traitements du système rénine – angiotensine, mais il faut alors inclure le clopidogrel et les AA2 dans le groupe B.A.S.I.C.

### **INFLUENCE DE LA IATROGENIE SUR LES PRESCRIPTIONS**

Bien que ces chiffres montrent une amélioration très nette de la prise en charge des patients âgés, ils masquent deux phénomènes :

Tout d'abord un nombre important de patients n'a pas le traitement B.A.S.I.C. complet : sur les 73 patients vivants à la fin de l'étude, seuls 52 % ont un traitement complet. Même si on exclut les patients présentant une contre-indication, seuls 64 % d'entre eux ont un traitement associant bêtabloquant, aspirine, statine et IEC. Dans la moitié des cas (49 %) le défaut de prescription est secondaire à un effet iatrogène. Si l'on prend en compte les AA2 dans le groupe B.A.S.I.C., on arrive à 81 % de traitements complets, ce qui est très largement au-dessus de tous les autres registres de patients. Il faut toutefois noter que l'association bêtabloquant–antiagrégant–AA2–statine n'a pas été étudiée spécifiquement dans les études d'Hippisley-Cox ou USIC 2000 sur lesquelles reposent largement les recommandations B.A.S.I.C.

L'autre phénomène concerne les posologies : les bénéfices sur la morbidité et la mortalité des traitements du groupe B.A.S.I.C. ont été établis avec des posologies cibles relativement élevées et à ce jour peu d'études prouvent que des doses inférieures soient aussi efficaces. Or, on constate que très peu de patients atteignent ces posologies cibles pour les bêtabloquants et les IEC. À la fin du suivi, à peine 20 % des patients atteignent la posologie indiquée par les monographies de chaque produit. Avec un patient sur trois qui souffre d'effets indésirables, on peut aisément comprendre que les prescripteurs préfèrent la prudence et évitent d'augmenter les doses. Pour les bêtabloquants notamment, les risques d'hypotension et de bradycardie sont dose dépendants.

Au total, 35,6 % des patients de plus de 70 ans présentent au moins un effet indésirable au décours de leur infarctus. Avec un tel taux de iatrogénie, chaque praticien prenant en charge des patients coronariens âgés est confronté à de nombreux effets indésirables.

La iatrogénie joue un rôle direct sur les prescriptions, entraînant des arrêts pour intolérance. Mais elle exerce aussi un effet sur les décisions des praticiens. Les grands essais ont montré une efficacité statistique des traitements du groupe B.A.S.I.C. sur de grandes cohortes de patients. Mais le praticien confronté à un unique patient raisonne à la lumière de ses connaissances personnelles et de son expérience. Dans cette relation singulière, le poids de la iatrogénie peut apparaître bien lourd pour des patients âgés. Cela peut inciter à un excès de prudence : choix des traitements les mieux tolérés (AA2, clopidogrel), malgré un manque de recul avec certains de ces traitements ; choix de l'abstention thérapeutique ; réticence à augmenter les doses des traitements.

La iatrogénie, comme le montre cette étude, est très fréquente en post-infarctus. En dehors de la période hospitalière, la plupart des effets indésirables notifiés sont bénins, malgré l'âge des patients et n'empêchent pas d'atteindre des taux de prescription très élevés. Néanmoins elle est certainement un frein à l'obtention de meilleurs résultats, tout au moins pour les bêtabloquants et les IEC où elle est responsable de 9,7 et 17 % d'arrêts de traitement respectivement. Les statines et l'aspirine sont par contre deux classes thérapeutiques bien tolérées, ce qui se traduit dans les taux élevés de prescription.

## LIMITES

Cette étude est limitée par deux principaux facteurs :

La taille de l'échantillon retenu, en particulier du groupe des personnes de plus de 80 ans qui ne représente que 33 patients. Les comparaisons entre les catégories 70–79 ans et 80 ans et plus, bien qu'intéressantes, ne sont pas significatives statistiquement. Néanmoins elles conduisent à des constatations déjà validées par ailleurs. D'autre part, certains événements iatrogènes sont rares, et pour espérer tirer des analyses de forte puissance statistique il faudrait un échantillon de population beaucoup plus large.

La sélection des patients s'est faite dans un seul centre hospitalier universitaire. Il est probable que le type d'infarctus et la sévérité ne représentent pas l'ensemble de la population. De plus, les infarctus avec élévation du segment ST sont plus graves que les infarctus non ST+ (ou les autres SCA). Or, on sait que ces infarctus ST+ représentent une minorité des SCA chez les personnes âgées.

On pourra observer que les excellents résultats mis en évidence dans cette étude l'ont été en incluant le clopidogrel et les AA2 au sein des traitements du groupe B.A.S.I.C. La plupart des registres se limitent aux traitements « classiques » : aspirine, bêtabloquants, IEC et statines, ce qui limite la possibilité de comparaisons directes.

## PERSPECTIVES D'AVENIR

Le traitement du post-infarctus est très bien codifié chez le sujet jeune. Le principal problème est d'en étendre l'utilisation au plus grand nombre de patients. Chez le sujet âgé, certaines questions restent sans réponses. Si l'efficacité du schéma B.A.S.I.C. bénéficie à tous les patients, la tolérance de cette association thérapeutique est mal connue chez les personnes les plus âgées.

Cette étude amène des résultats ambigus : alors que la iatrogénie est très fréquente, le taux de prescription des traitements du groupe B.A.S.I.C. apparaît en nette progression. Néanmoins elle est un frein à la prescription du traitement complet du post-infarctus, notamment pour les bêtabloquants et les IEC, à la fois directement par ses effets délétères sur les patients, mais aussi indirectement en incitant les prescripteurs à une prudence parfois justifiée.

L'un des enseignements de cette étude est l'utilisation de faibles doses de bêtabloquants et d'IEC. Un nombre très restreint de patients atteint la posologie cible testée au cours des grands essais contrôlés. On peut légitimement s'interroger sur la balance bénéfice risque de ces posologies élevées chez le patient âgé, dont la sensibilité à ces thérapeutiques est accrue. Il est probable qu'il faille réviser les objectifs des traitements du post-infarctus pour les sujets les plus âgés. À titre d'exemple, Rochon (119) a étudié le lien entre la posologie des bêtabloquants en post-infarctus et la morbidimortalité chez les sujets âgés. Ses résultats sont en faveur de l'utilisation de faibles doses, permettant de diminuer le nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque sans pénaliser la mortalité globale.

La fréquence des effets iatrogènes retrouvés ne doit malgré tout pas conduire à un excès de prudence qui limiterait le recours à la stratégie B.A.S.I.C. En effet, la plupart des effets indésirables observés sont bénins après la sortie de l'hôpital. Par ailleurs, les excellents taux de prescriptions observés dans cette étude, limitée à un unique CHU, ne peuvent pas être généralisés. Un nombre important de patients ne bénéficie pas du traitement optimal en post-infarctus et il faut multiplier les initiatives pour inciter les prescripteurs à respecter les recommandations internationales, en gardant à l'esprit les contre-indications de chaque médicament et les spécificités physiologiques du sujet âgé. L'utilisation d'un support écrit (annexes 7 et 8), pour rappeler aux patients et aux médecins qui assurent leur suivi, la stratégie B.A.S.I.C. est une des multiples méthodes utilisables pour améliorer la qualité des soins et l'observance du traitement. Il faut aussi rappeler l'intérêt d'atteindre les posologies optimales qui ne sont probablement pas maximales chez les personnes âgées compte tenu des modifications de la pharmacocinétique et de la tolérance avec le vieillissement.

# ANNEXES

**Annexe 1 – Mortalité brute par cardiopathie ischémique en France métropolitaine en 2002 (source INSERM)**

| Sexe | Total | <1 | 1-4 | 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75-84 | 85-94 | 95+  |
|------|-------|----|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| M    | 24256 | 2  | 0   | 0    | 3     | 58    | 483   | 1673  | 2512  | 5502  | 8699  | 4857  | 467  |
| F    | 19321 | 1  | 0   | 0    | 4     | 8     | 92    | 237   | 433   | 1927  | 6132  | 8767  | 1720 |
| T    | 43577 | 3  | 0   | 0    | 7     | 66    | 575   | 1910  | 2945  | 7429  | 14831 | 13624 | 2187 |

**Annexe 2 – Mortalité brute toutes causes confondues en France métropolitaine en 2002 (source INSERM)**

| Sexe | Total  | <1   | 1-4 | 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75-84  | 85-94  | 95+   |
|------|--------|------|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|
| M    | 272999 | 1753 | 405 | 566  | 3221  | 4755  | 9843  | 23709 | 31709 | 58855 | 81186  | 50995  | 6002  |
| F    | 262141 | 1361 | 298 | 421  | 1151  | 1757  | 4829  | 10550 | 13644 | 31574 | 72902  | 98996  | 24658 |
| T    | 535140 | 3114 | 703 | 987  | 4372  | 6512  | 14672 | 34259 | 45353 | 90429 | 154088 | 149991 | 30660 |

**Annexe 3 – Mortalité brute en Europe, toutes causes confondues en 2002 (source EUROSTAT)**

| Sexe | Toutes causes | Cardiopathies ischémiques |
|------|---------------|---------------------------|
| M    | 2 419 229     | 407 461                   |
| F    | 2 426 865     | 377 580                   |
| T    | 4 846 094     | 785 041                   |

**Annexe 4 – Mortalité brute par cardiopathie ischémique en Europe en 2002 (source EUROSTAT)**

| Sexe | Total  | <1 | 1-4 | 5-14 | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74  | 75-84  | 85+    |
|------|--------|----|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| M    | 407461 | 4  | 2   | 4    | 143   | 1097  | 7460  | 27016 | 54425 | 110243 | 133386 | 73680  |
| F    | 377580 | 3  | 0   | 4    | 53    | 240   | 1473  | 5680  | 16027 | 57357  | 138472 | 158271 |
| T    | 785041 | 7  | 2   | 8    | 196   | 1337  | 8933  | 32696 | 70452 | 167600 | 271858 | 231951 |

**Annexe 5 - Codes PMSI et CIM 10 des infarctus transmuraux**

| Code        | Correspondance                                                      |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 01 02 07 01 | Infarctus transmural antéroseptal/apical                            |
| 01 02 07 02 | Infarctus transmural antérieur étendu                               |
| 01 02 07 03 | Infarctus transmural latéral                                        |
| 01 02 07 04 | Infarctus transmural basal/postérolatéral/inférieur                 |
| 01 02 07 05 | Infarctus transmural septal profond                                 |
| I21.0       | Infarctus transmural aigu du myocarde, de la paroi antérieure       |
| I21.1       | Infarctus transmural aigu du myocarde, de la paroi inférieure       |
| I21.2       | Infarctus transmural aigu du myocarde d'autre localisation          |
| I21.3       | Infarctus transmural aigu du myocarde, de localisation non précisée |

### Données administratives

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance :    /    /

### Rappels des données hospitalières

Date d'hospitalisation :    /    /

Diagnostic initial : \_\_\_\_\_

Traitement hospitalier : \_\_\_\_\_

Traitement à la sortie :

Aspirine : oui ☐ non ☐ posologie : \_\_\_\_\_

Plavix : oui ☐ non ☐ posologie : \_\_\_\_\_

Statine : oui ☐ non ☐ nom et posologie : \_\_\_\_\_

Bêtabloquant : oui ☐ non ☐ nom et posologie : \_\_\_\_\_

Dérivé nitré : oui ☐ non ☐ nom et posologie : \_\_\_\_\_

AVK : oui ☐ non ☐ nom et posologie : \_\_\_\_\_

Autre traitements à la sortie de l'hôpital :

### Phase post-hospitalière (1/12)

Date de réponse :   /   / 2007

Le patient est-il perdu de vue : oui ☐ non ☐

Le patient est-il décédé : oui ☐ non ☐

Si oui, quel est le motif du décès :

### Phase post-hospitalière : Bêta-bloquant (2/12)

Le patient prend-il actuellement un bêtabloquant : oui ☐ non ☐

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ A quelle posologie : \_\_\_\_\_

Si non, motif de non-prescription :

absence d'indication ☐ refus du patient ☐ iatrogénie ☐ autre : \_\_\_\_\_

Commentaires :

**Phase post-hospitalière : Aspirine (3/12)**

Le patient prend-il actuellement de l'aspirine : oui ☐ non ☐

Si oui, à quelle posologie : \_\_\_\_\_

Si non, motif de non-prescription :

absence d'indication ☐ refus du patient ☐ iatrogénie ☐ autre : \_\_\_\_\_

Commentaires :

**Phase post-hospitalière : Plavix® (clopidogrel) (4/12)**

Le patient prend-il actuellement du Plavix : oui ☐ non ☐

Si oui, à quelle posologie : \_\_\_\_\_

Si non, motif de non-prescription :

absence d'indication ☐ refus du patient ☐ iatrogénie ☐ autre : \_\_\_\_\_

Commentaires :

**Phase post-hospitalière : Statine (5/12)**

Le patient prend-il actuellement une statine : oui ☐ non ☐

Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_ A quelle posologie : \_\_\_\_\_

Si non, motif de non-prescription :

absence d'indication ☐ refus du patient ☐ iatrogénie ☐ autre : \_\_\_\_\_

Commentaires :

**Phase post-hospitalière : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (6/12)**

Le patient prend-il actuellement un IEC : oui ☐ non ☐

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ A quelle posologie : \_\_\_\_\_

Si non, motif de non-prescription :

absence d'indication ☐ refus du patient ☐ iatrogénie ☐ autre : \_\_\_\_\_

Commentaires :



**Phase post-hospitalière : Inhibiteur calcique (7/12)**

Le patient prend-il actuellement un inhibiteur calcique : oui ☐ non ☐

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ A quelle posologie : \_\_\_\_\_

Commentaires :

**Phase post-hospitalière : Anti-Vitamine K (8/12)**

Le patient prend-il actuellement un AVK : oui ☐ non ☐

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ A quelle posologie : \_\_\_\_\_

Commentaires :

**Phase post-hospitalière : Dérivé nitré (9/12)**

Le patient prend-il actuellement un dérivé nitré : oui ☐ non ☐

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ A quelle posologie : \_\_\_\_\_

Commentaires :

**Phase post-hospitalière : Autres traitements (10/12)**

Le patient prend-il actuellement d'autres traitements :

**Phase post-hospitalière : iatrogénie (11/12)**

Depuis son hospitalisation, le patient a-t-il souffert d'un effet secondaire lié à un des traitements du post-infarctus : oui ☐ non ☐

Si oui, merci d'apporter quelques précisions (nom du médicament, nature de l'effet indésirable, poursuite ou non du traitement) :

Le patient est-il décédé par iatrogénie : oui ☐ non ☐

**Commentaires (12/12)**



CLINIQUE CARDIOLOGIQUE ET DES MALADIES VASCULAIRES  
CHU de Nantes  
Professeur Hervé LE MAREC

Pr Hervé LE MAREC  
Tél. : 06.15.40.83.53  
Pr Jean-Noël TROCHU  
Tél. : 06.15.40.83.69  
Pr Vincent PROBST  
Tél. : 06.15.40.84.13

Dr Selim ABBEY  
Tél. : 06.15.40.83.74  
Dr Antoine BMMERT  
Tél. : 06.27.72.19.85  
Dr Renaud FRESSONNET  
Tél. : 06.15.40.84.11  
Dr Jean-Pierre GUEFFET  
Tél. : 06.15.40.83.96  
Dr Gilles LANDE  
Tél. : 06.15.40.83.92  
Dr Jean-Marc LANGLARD  
Tél. : 06.18.28.75.33  
Dr Michèle LEFEVRE  
Dr Sabine PATTIER  
Tél. : 06.15.40.84.49  
Dr Thierry PETIT

Assistants Chefs de Clinique :  
Dr Jean Christophe AMIRAULT  
Dr Philippe JAAFAR  
Dr Charles SOKIC  
Dr Ngoc-Tram TO

Assistants :  
Dr Guillaume LAMIRAULT  
Dr Antoine MILHEM

Attachés :  
Dr Christine BORGAT  
Dr Claire CHISSERAY-PRAMOTTON  
Dr Antoine DAGRADA  
Dr Laurent DU PELOUX  
Dr Anne-Laure LAPRERIE  
Dr Philippe MOUTEL  
Dr Arnaud RIOU  
Dr Olivier MEILLARD

Secrétariat Administratif  
Tél. : 02.40.16.50.08

Secrétariat Hospitalier  
Tél. : 02.40.16.50.09

Secrétariat Universitaire  
Tél. : 02.40.16.58.55

Unité de Soins Intensifs  
Tél. : 02.40.16.50.26

Consultations Externes  
Tél. : 02.40.16.53.75

Fax : 02.40.16.50.24

Cher Confrère,

Votre patient(e) a été hospitalisé dans le service de cardiologie du CHU de Nantes pour un infarctus du myocarde. Vous allez donc être amené à prendre en charge son traitement au long cours, les éventuelles complications du post-infarctus et le guider dans les mesures de prévention secondaire.

A la sortie de l'hôpital, une ordonnance comprenant le traitement habituel du post-infarctus lui a été remise. Elle inclut habituellement, sauf contre-indication majeure :

- Un **bêta bloquant** qui doit être poursuivi indéfiniment à la posologie maximale tolérée par le patient. La posologie optimale pourra être mieux définie grâce aux épreuves d'effort qui seront réalisées auprès de son cardiologue.
- Un **inhibiteur de l'enzyme de conversion** qui devra être poursuivi indéfiniment, surtout en cas de dysfonction ventriculaire gauche. La posologie de sortie de l'hôpital est généralement encore insuffisante et il est essentiel de poursuivre l'augmentation des doses progressivement sur quelques semaines pour atteindre la **dose maximale tolérée** par le patient (au mieux Ramipril TRIATEC® 10 mg/jour, Périndopril COVERSYL® 8 mg/jour, Trandolapril ODRIC® 4 mg/jour). La survenue d'effets indésirables comme la toux peut conduire à effectuer secondairement un relais par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.
- Une **statine** qui est prescrite d'emblée à forte dose. Elle doit être poursuivie indéfiniment, même en l'absence de dyslipidémie préexistante. L'objectif de LDL-cholestérol recommandé est actuellement **inférieur à 1g/L**, mais les données récentes des études suggèrent un bénéfice à obtenir un chiffre le plus bas possible. L'efficacité du traitement peut être estimée par un bilan sanguin 3 mois après l'infarctus.
- Une **association d'anti-agrégants plaquettaires** (Aspirine et Clopidogrel) qui doit être poursuivie au mieux **un an**, quel que soit le mode de revascularisation effectuée. Le risque hémorragique est diminué par une posologie d'Aspirine inférieure à 100 mg/jour, sans



Hôpital Guillaume et René Laënnec  
Boulevard Jacques Monod - St Herblain  
44093 Nantes Cédex 1

diminution de l'efficacité. Le relais est ensuite pris à vie par une mono thérapie soit par Aspirine, soit par Clopidogrel.

- **La prescription de chacune de ces classes thérapeutiques à bonne posologie permet de réduire la mortalité de 20 à 25% et fait l'objet de recommandations nationales et internationales fondées sur des études randomisées de grande échelle.**

Ces mesures pharmacologiques doivent être associées aux mesures diététiques, à l'arrêt de l'intoxication tabagique, et à un **suivi cardiologique régulier**.

**Votre patient a reçu une information écrite** sur son traitement et la correction des facteurs de risque cardio-vasculaire. Ce document vous est joint.

Nous nous tenons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire concernant la prise en charge cardio-vasculaire de votre patient.

Bien Confraternellement.

En bref...

- B** Bêtabloquants
- A** Antiagrégants
- S** Statines
- I** IEC
- C** Correction des facteurs de risqué:  
Aide au sevrage tabagique (tél : 02 40 16 52 37)  
LDL<1g/L au 3eme mois.  
TA<140/90 et 130/80 pour le diabétique  
et l'insuffisant rénal avec protéinurie.  
Glycémie au 3eme mois pour dépistage d'un diabète.



CLINIQUE CARDIOLOGIQUE ET DES MALADIES VASCULAIRES  
CHU de Nantes  
Professeur Hervé LE MAREC

Pr Hervé LE MAREC  
Tél. : 06.15.40.83.53  
Pr Jean-Noël TROCHU  
Tél. : 06.15.40.83.69  
Pr Vincent PROBST  
Tél. : 06.15.40.84.13

Dr Selim ABBEY  
Tél. : 06.15.40.83.74  
Dr Antoine BMMERT  
Tél. : 06.27.72.19.85  
Dr Renaud FRESSONNET  
Tél. : 06.15.40.84.11  
Dr Jean-Pierre GUEFFET  
Tél. : 06.15.40.83.96  
Dr Gilles LANDE  
Tél. : 06.15.40.83.92  
Dr Jean-Marc LANGRAND  
Tél. : 06.18.28.75.33  
Dr Michèle LEFEVRE  
Dr Sabine PATTIER  
Tél. : 06.15.40.84.49  
Dr Thierry PETIT

Assistants Chefs de Clinique :  
Dr Jean-Christophe AMIRAULT  
Dr Philippe JAARFAR  
Dr Charles SOKIC  
Dr Ngoc-Tram TO

Assistants :  
Dr Guillaume LAMIRAULT  
Dr Antoine MILHEM

Attachés :  
Dr Christine BORGAT  
Dr Claire CHISSERAY-FRAMOTTON  
Dr Antoine DAGRADA  
Dr Laurent DU PELOUX  
Dr Anne-Laure LAPRERIE  
Dr Philippe MOUTEL  
Dr Arnaud RIOU  
Dr Olivier MEILLARD

Secrétariat Administratif  
Tél. : 02 40 16 50 08

Secrétariat Hospitalier  
Tél. : 02 40 16 50 09

Secrétariat Universitaire  
Tél. : 02 40 16 58 55

Unité de Soins Intensifs  
Tél. : 02 40 16 50 26

Consultations Externes  
Tél. : 02 40 16 53 75

Fax : 02 40 16 50 24

Madame, Monsieur,

Vous avez été hospitalisé(e) dans le service de cardiologie du CHU de Nantes pour un infarctus du myocarde. Cette lettre vous est remise pour préparer au mieux votre retour à domicile et vous rappeler les conseils utiles pour éviter la survenue de nouveaux accidents cardiaques.

Une ordonnance de médicaments vous a été remise avant la sortie de l'hôpital. Elle contient, sauf contre-indication particulière à votre situation, tous les médicaments qui sont adaptés à votre situation et ont fait la preuve de leur efficacité après un infarctus du myocarde :

- De l'aspirine (KARDEGIC) et du PLAVIX. Ce sont deux médicaments anti-agrégants plaquettaires, c'est-à-dire qui diminuent le risque de formation de caillots dans les artères. Ce sont des médicaments obligatoires si un stent (prothèse métallique) a été implanté dans une de vos artères coronaires pour traiter votre infarctus. La durée habituelle de l'association des deux médicaments est de un an mais elle peut varier en fonction des situations. Il est très important de ne pas interrompre ce traitement sans avis de votre médecin généraliste ou de votre cardiologue.

- Un médicament contre le cholestérol (TAHOR, ELISOR, CRESTOR, ZOCOR etc...). Le but de ce traitement est de diminuer le taux de « mauvais » cholestérol (LDL-cholestérol) en dessous de 1g/litre, même si vous n'aviez pas d'hypercholestérolémie auparavant. Il est donc important de poursuivre le traitement même si vos prises de sang montrent des résultats normaux. Si vous avez des effets indésirables du traitement (douleurs musculaires inhabituelles), il faut en avertir votre médecin.



Hôpital Guillaume et René Laënnec  
Boulevard Jacques Monod - St Herblain  
44093 Nantes Cédex 1

- Des médicaments pour diminuer la tension artérielle. L'un d'eux est un « bêta-bloquant » (TENORMINE, DETENSIEL, SECTRAL etc...) et l'autre est un « IEC » (TRIATEC, COVERSYL, ODRIK, etc...). Ces médicaments sont prescrits pour diminuer votre tension artérielle si vous en avez besoin, et pour éviter les complications de l'infarctus du myocarde, comme les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque. Les doses prescrites à la sortie de l'hôpital ne sont généralement pas définitives et votre médecin traitant ou votre cardiologue vont certainement devoir augmenter les posologies. Il ne faut pas vous en inquiéter. Il ne faut jamais arrêter ces médicaments sans l'avis de votre médecin.

- Un spray sublingual de Trinitrine (NATYSPRAY). Il faut prendre 1 à 2 bouffées du spray sous la langue, en position assise, en cas de douleur thoracique. Si la douleur disparaît, il faut simplement en avvertir votre médecin. Si la douleur ne disparaît pas en 2 à 3 minutes, il faut craindre une récurrence d'infarctus du myocarde et appeler le SAMU (15) qui décidera de la meilleure façon de vous prendre en charge. Il ne faut pas prendre de Trinitrine en cas d'essoufflement ou de malaise, mais uniquement en cas de douleur de la poitrine.

Il est très important de corriger vos facteurs de risque cardio-vasculaire : traiter l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète, et arrêter le tabac. Vous devez aussi être suivi(e) régulièrement par un cardiologue. Il faut organiser une consultation de cardiologie un mois après la sortie de l'hôpital et réaliser une épreuve d'effort. Il existe une consultation de tabacologie à l'hôpital pour aider les patients à arrêter de fumer (tél : 02 40 16 52 37).

Pendant le mois qui suit votre infarctus, il est déconseillé de faire des efforts violents. Vous pourrez reprendre les efforts physiques en fonction des résultats de l'épreuve d'effort réalisée un mois après l'infarctus.

Veillez croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

## ABREVIATIONS

|                    |                                                                                                       |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AA2</b>         | Antagoniste des récepteurs à l'Angiotensine II                                                        |
| <b>ACC</b>         | American College of Cardiology                                                                        |
| <b>ACS II</b>      | Acute Coronary Syndrome II (8,115)                                                                    |
| <b>AHA</b>         | American Heart Association                                                                            |
| <b>ALAT</b>        | ALanine Amino Transférase                                                                             |
| <b>AMM</b>         | Autorisation de Mise sur le Marché                                                                    |
| <b>AVC</b>         | Accident Vasculaire Cérébral                                                                          |
| <b>AVK</b>         | Antivitamine K                                                                                        |
| <b>BAV</b>         | Bloc Auriculo-Ventriculaire                                                                           |
| <b>CAPRIE</b>      | Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (120)                              |
| <b>CHARISMA</b>    | Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (45) |
| <b>CHU</b>         | Centre Hospitalier Universitaire                                                                      |
| <b>CPK</b>         | Créatine PhosphoKinase                                                                                |
| <b>CRP</b>         | C-Réactive Protéine                                                                                   |
| <b>CURE</b>        | Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (121)                                      |
| <b>ECA</b>         | Enzyme de Conversion de l'Angiotensine                                                                |
| <b>FA</b>          | Fibrillation Auriculaire                                                                              |
| <b>GMPc</b>        | Guanine Mono Phosphate Cyclique                                                                       |
| <b>GRACE</b>       | Global Registry of Acute Coronary Events (7,21,122)                                                   |
| <b>HOPE</b>        | Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (69)                                                       |
| <b>IEC</b>         | Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine                                                |
| <b>INR</b>         | International Normalized Ratio                                                                        |
| <b>NO</b>          | Monoxyde d'azote                                                                                      |
| <b>RR</b>          | Risque Relatif                                                                                        |
| <b>SCA</b>         | Syndrome Coronarien Aigu                                                                              |
| <b>SCA ST+</b>     | Syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST                                              |
| <b>SCA non ST+</b> | Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST                                              |
| <b>TRACE</b>       | Trandolapril Cardiac Evaluation (68)                                                                  |
| <b>VALIANT</b>     | Valsartan in acute myocardial infarction trial (70)                                                   |

# BIBLIOGRAPHIE

1. Robert-Bobée I. Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050. *INSEE Première*. 2006;1089:1-4.
2. INSEE. Les personnes âgées. *INSEE Références*. 2005.
3. INSEE. Population par groupe d'âge dans le monde. Disponible sur : <http://www.insee.fr>
4. INED. Espérance de vie par âge détaillé 2003-2005. Disponible sur : [http://www.ined.fr/fr/pop\\_chiffres/france/mortalite\\_causes\\_deces/esperance\\_vie/](http://www.ined.fr/fr/pop_chiffres/france/mortalite_causes_deces/esperance_vie/) [consulté le : 02/07/2007].
5. Secrétariat d'état à la santé. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 1998, annexe A. Données sur la situation sanitaire et sociale de la population. *Ministère de l'emploi et de la solidarité*.
6. Cambou JP, Richard JL, Arveiler D, Nuttens MC, *et al.* Les premiers enseignements du projet MONICA. *Rev Prat*. 1990;40:2247-2260.
7. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, *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;1:67-73.
8. Behar S. Treatment of Acute Coronary Syndromes in the Elderly. European Society of Cardiology. 2006. Disponible sur : [http://www.escardio.org/knowledge/OnlineLearning/slides/world-congress-2006/Behar\\_FP3428](http://www.escardio.org/knowledge/OnlineLearning/slides/world-congress-2006/Behar_FP3428) [consulté le : 10/01/2007].
9. Gottwalles Y, Dangelser G, De Poli F, Mathien C, *et al.* Infarctus du myocarde du 3e et 4e âge. Une expérience de terrain. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2004;6:305-313.
10. Eurostat. Statistiques de la santé – Atlas de la mortalité dans l'Union Européenne. 2003.
11. INSERM CépiDC. Effectifs de décès par maladies de l'appareil circulatoire, données 2002 pour la France métropolitaine. Disponible sur : <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr>
12. Eurostat. Causes de décès en Europe. Données brutes. Période 1999-2004. Disponible sur : <http://europa.eu.int/comm/eurostat>
13. Devlin W, Cragg D, Jacks M, Friedman H, *et al.* Comparison of outcome in patients with acute myocardial infarction aged > 75 years with that in younger patients. *Am J Cardiol*. 1995;75:573-576.
14. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, Kadri Z, *et al.* Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J*. 2005;6:1147-1153.
15. Philippe F, Danchin N, Quentzel S, Cambou JP. Utilisation des classes thérapeutiques majeures en prévention cardiovasculaire chez le sujet âgé suivi en consultation de cardiologie. Résultats de l'enquête ELIAGE. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2004;6:339-346.
16. Danchin N, Amelineau E, Quentzel S, Cambou JP. Prévention secondaire du sujet âgé suivi en médecine générale : influence du suivi cardiologique sur le contrôle des facteurs de risque et



- l'utilisation des médicaments de prévention. L'étude ELIAGE-MG. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2006;55:17-21.
17. Le Roux A, Montagne O, Lejonc JL, Dubois-Randé JL. La maladie coronarienne après 75 ans. Dans : *Perspectives en médecine cardiovasculaire du sujet âgé*. 1999. Serdi.
  18. Aronow WS, Ahn C. Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996;77:864-866.
  19. ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. *Publication électronique*. 2004
  20. Kannel WB. Cardiovascular risk factors in the elderly. *Coron Artery Dis*. 1997;8:565-575.
  21. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, *et al*. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol*. 2002;89:791-796.
  22. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, *et al*. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549-2569.
  23. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, *et al*. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2570-2589.
  24. AFSSAPS. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005
  25. Aronow WS, Frishman WH, Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly. *Cardiol Rev*. 2007;15:195-215.
  26. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. Dans : *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 11/E. 2006. The MacGraw-Hill Companies.
  27. Martindale: The Complete Drug Reference [internet database]. Sweetman S. 2007. Disponible sur : <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale> [consulté le : 14/03/2007].
  28. Krone W, Nagele H. Effects of antihypertensives on plasma lipids and lipoprotein metabolism. *Am Heart J*. 1988;116:1729-1734.
  29. Butler J, Khadim G, Belue R, Chomsky D, *et al*. Tolerability to beta-blocker therapy among heart failure patients in clinical practice. *Journal of cardiac failure*. 2003;3:203-209.
  30. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, *et al*. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2004;164:1389-1394.
  31. Tarantini L, Cioffi G, Opasich C, Di Lenarda A, *et al*. Pre-discharge initiation of beta-blocker therapy in elderly patients hospitalized for acute decompensation of chronic heart failure: an effective strategy for the implementation of beta-blockade in heart failure. *Ital Heart J*. 2004;5:441-449.

32. Aronow WS, Ahn C, Mercando AD, Epstein S. Circadian variation of sudden cardiac death or fatal myocardial infarction is abolished by propranolol in patients with heart disease and complex ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1994;74:819-821.
33. Majerus PW, Tollefsen DM. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. Dans : *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* 11/E. 2006. The MacGraw-Hill Companies.
34. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;9:e82-292.
35. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
36. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, *et al.* Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:166-181.
37. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf.* 1999;21:325-335.
38. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med.* 1998;129:394-405.
39. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, *et al.* Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000;84:891-896.
40. Adverse Drug Reaction Advisory Committee. Clopidogrel – Haemorrhage and haematological disorders. *Austr Adv Drug Reactions Bull.* 2004;23:14-15.
41. Willens HJ. Clopidogrel-induced mixed hepatocellular and cholestatic liver injury. *Am J Ther.* 2000;7:317-318.
42. Garg A, Radvan J, Hopkinson N. Clopidogrel associated with acute arthritis. *BMJ.* 2000;320:483.
43. Tholl U, Anlauf M, Helmchen U. Clopidogrel and membranous nephropathy. *Lancet.* 1999;354:1443-1444.
44. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius 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.
45. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-1717.
46. Mahley RW, Bersot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. Dans : *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* 11/E. 2006. The MacGraw-Hill Companies.

47. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1998;81:66B-69B.
48. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2003;7404:1423.
49. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1096-1107.
50. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, *et al.* Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137:581-585.
51. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289:1681-1690.
52. Rédaction Prescrire. Effets indésirables musculaires des statines. *La Revue Prescrire.* 2003;241:509-514.
53. Adverse Drug Reaction Advisory Committee. Statins and peripheral neuropathy. *Austr Adv Drug Reactions Bull.* 2005;24:6.
54. Anderson JL, Muhlestein JB, Bair TL, Morris S, *et al.* Do statins increase the risk of idiopathic polyneuropathy? *Am J Cardiol.* 2005;95:1097-1099.
55. Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, *et al.* Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;56:931-933.
56. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
57. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, *et al.* Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation.* 2002;105:2341-2346.
58. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-1630.
59. Jackson EK. Renin and angiotensin. Dans : *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* 11/E. 2006. The MacGraw-Hill Companies.
60. Ravid D, Lishner M, Lang R, Ravid M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:1116-1120.
61. Berkin KE, Ball SG. Cough and angiotensin converting enzyme inhibition. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296:1279.
62. Malini PL, Strocchi E, Zanardi M, Milani M, *et al.* Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Lancet.* 1997;350:15-18.
63. Tenenbaum A, Grossman E, Shemesh J, Fisman EZ, *et al.* Intermediate but not low doses of aspirin can suppress angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Am J Hypertens.* 2000;13:776-782.

64. Lee SC, Park SW, Kim DK, Lee SH, *et al.* Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitors. *Hypertension*. 2001;38:166-170.
65. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992;117:234-242.
66. Cressman MD, Vidt DG, Acker C. Renal glycosuria and azotemia after enalapril maleate (MK-421). *Lancet*. 1982;2:440.
67. Hagley MT, Hulisz DT, Burns CM. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother*. 1993;27:228-231.
68. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, *et al.* A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-1676.
69. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
70. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, *et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.
71. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, *et al.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-766.
72. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897-902.
73. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2001;85:418-422.
74. Michel T. Treatment of myocardial ischemia. Dans : *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 11/E. 2006. The MacGraw-Hill companies.
75. Adverse Drug Reaction Advisory Committee. Drug-induced gingival overgrowth. *Austr Adv Drug Reactions Bull*. 1999;18:6-7.
76. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2003;1:28-66.
77. Madias JE, Hood WBJ. Reduction of precordial ST-segment elevation in patients with anterior myocardial infarction by oxygen breathing. *Circulation*. 1976;53:1198-200.
78. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-360.

79. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:671-677.
80. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, *et al*. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189.
81. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial. 2005. Disponible sur : <http://www.commit-ccs2.org/> [consulté le : 30/09/2007].
82. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*. 1986;2:57-66.
83. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction. Patient population. *Am J Cardiol*. 1985;56:10G-14G.
84. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, *et al*. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1622-1632.
85. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, *et al*. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:634-640.
86. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343:1115-1122.
87. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345:669-685.
88. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260:2088-2093.
89. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur Heart J*. 1988;9:8-16.
90. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, *et al*. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-1737.
91. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, *et al*. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. *Am J Cardiol*. 1999;83:1308-1313.
92. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, *et al*. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.

93. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, *et al.* Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:969-974.
94. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, *et al.* Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:109-113.
95. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-1389.
96. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-1009.
97. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-1357.
98. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332:80-85.
99. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, *et al.* Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1575-1581.
100. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, Basta L, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677.
101. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-828.
102. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet.* 1999;354:9-12.
103. Fox KM, The EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-788.
104. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:159-168.
105. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol.* 1991;67:1295-1297.

106. Yusuf S. Calcium antagonists in coronary artery disease and hypertension. Time for reevaluation? *Circulation*. 1995;92:1079-1082.
107. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). *Am J Cardiol*. 1990;66:779-785.
108. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1988;319:385-392.
109. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, *et al*. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet*. 2000;355:1751-1756.
110. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Ulvenstam G, *et al*. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J*. 1983;49:416-422.
111. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512-1515.
112. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, *et al*. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
113. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, *et al*. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-785.
114. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;330:1059-1063.
115. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, *et al*. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European heart journal*. 2006;19:2285-2293.
116. Cournot M, Cambou JP, Quentzel S, Danchin N. Motifs de sous-utilisation des thérapeutiques de prévention secondaire chez les coronariens de plus de 70 ans. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2005;54 Suppl 1:S17-23.
117. Lampela P, Hartikainen S, Sulkava R, Huupponen R. Adverse drug effects in elderly people -- a disparity between clinical examination and adverse effects self-reported by the patient. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:509-515.
118. Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, Gurfinkel EP, *et al*. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *The American journal of medicine*. 2004;2:73-81.

119. Rochon PA, Tu JV, Anderson GM, Gurwitz JH, *et al.* Rate of heart failure and 1-year survival for older people receiving low-dose beta-blocker therapy after myocardial infarction. *Lancet.* 2000;9230:639-644.
120. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329-1339.
121. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, *et al.* Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202-1208.
122. Fox KA. An international perspective on acute coronary syndrome care: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J.* 2004;5 Suppl:S40-5.





## **Iatrogénie du traitement du post-infarctus chez le sujet de plus de 70 ans.**

---

### **RÉSUMÉ**

L'association B.A.S.I. (bêtabloquant – antiagrégant – inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) – statine) réduit de 75 % le risque de décès prématuré en post-infarctus. Néanmoins on observe un défaut de prescription dans les registres, notamment chez le sujet âgé. La iatrogénie est probablement l'une des raisons.

J'ai réalisé une étude rétrospective observationnelle portant sur 101 patients de plus de 70 ans hospitalisés au CHU de Nantes pour syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST. Chacune des classes thérapeutiques est prescrite à plus de 85 % (si l'on exclut les contre-indications). Les prescriptions se maintiennent avec le temps, avec néanmoins un report des IEC vers les antagonistes de l'angiotensine II et de l'aspirine vers le clopidogrel. Plus d'un tiers des patients ont souffert d'effets indésirables (35,6%) au cours de l'étude ; 51 % en rapport avec les IEC et 29,3 % en rapport avec les bêtabloquant, beaucoup plus rarement avec l'aspirine et les statines. Il s'agit d'effets secondaires majoritairement bénins (76%).

Dans mon étude, le taux de prescription B.A.S.I. dans une population âgée est nettement plus élevé que ce qui a pu être observé dans les registres internationaux. Cette pratique entraîne des effets secondaires certes fréquents mais finalement rarement graves.

---

### **MOTS-CLÉS**

Iatrogénie, effet(s) indésirable(s), effet(s) secondaire(s).

Infarctus du myocarde, syndrome(s) coronarien(s) aigu(s), sus-décalage du segment ST.

Sujet(s) âgé(s), personne(s) âgée(s), gériatrie, gériatrique(s), septuagénaire(s), octogénaire(s).

Bêtabloquant(s), aspirine, clopidogrel, inhibiteur(s) de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagoniste(s) des récepteurs de l'angiotensine II, statine(s).