



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Frédéric BENZAKIN

Le 26 octobre 2011

Influence de l'âge sur la prise en charge et l'évolution des infarctus du myocarde sans sus décalage persistant du segment ST

Examineurs de la thèse

M. N.SADOUL

PROFESSEUR

Président

M. C.DE CHILLOU

PROFESSEUR

Juge

M. P-M.MERTES

PROFESSEUR

Juge

M. F.MOULIN

DOCTEUR

Directeur

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »
- « DES Spécialité Médecine Générale »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS
Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur Francis RAPHAËL
M. Walter BLONDEL
Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Professeur Didier MAINARD
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRINBIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Bi chimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur SADOUL
Professeur de cardiologie

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Vous vous êtes toujours trouvé disponible pour nous aider de vos nombreux conseils. C'est pour nous un grand honneur que de compter parmi vos élèves.

Ce travail n'est qu'un modeste témoignage de notre respectueux attachement.

A notre juge et maitre

Monsieur le Professeur DE CHILLOU
Professeur de cardiologie

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons pu apprécier durant notre internat votre grande qualité de pédagogue et l'étendu de vos connaissances.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre juge et maitre

Monsieur le Professeur MERTES

Professeur en anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Vous avez accepté de faire parti de ce jury sans hésiter et sans me connaître. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, trouvez ici ma plus profonde gratitude.

A notre juge

Monsieur le docteur MOULIN

Praticien hospitalier en cardiologie

Nous te remercions de l'aide précieuse que tu nous as apporté lors de l'élaboration de ce travail. Tu as toujours su te montrer disponible.

Ta connaissance sur la cardiologie interventionnelle et la prise en charge des urgences coronaires sont un atout majeur.

Nous avons beaucoup appris à ton contact. Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre admiration.

Aux Médecins, Aides-soignantes, Secrétaires et infirmières, du service de cardiologie du CHU de Nancy, et des services de cardiologie de Metz et de Thionville, en particulier les équipes d'USIC pour leur accueil chaleureux.

A ma famille, dont la présence quotidienne me manque.

A Louise et tous mes amis pour leur soutien et leur réconfort.

A mon ami Sylvain pour les heures que nous avons passé ensemble à l'élaboration de cette base de données.

SERMENT

" Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me sont demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Liste des abréviations :

ACC: american college of cardiology
AHA: american heart association
Anti GP2B3A: inhibiteur des récepteurs de la glycoprotéine 2B3A
ARA2: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.
AVC : accident vasculaire cérébral
CHU : centre hospitalo-universitaire
ECG: électrocardiogramme
ESC: european society of cardiology
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HNF : héparine non fractionnée
HTA : hypertension artérielle
IDM : infarctus du myocarde
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IMC : index de masse corporelle
INED : Institut nationale d'études démographiques
MDRD: Modification of Diet. Renal Disease
OMS : organisation mondiale de la santé
PAC : pontage aorto-coronarien
SCA non ST+ : syndrome coronarien aigu sans sus décalage persistant du segment ST
USIC : unité de soins intensifs cardiologique

Liste des acronymes pour les études et registres :

ACUITY: Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy

CAPRIE: clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events

COMMIT: Chinese Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial

CRUSADE: Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients suppress adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines

CURE: clopidogrel in instable angina to prevent recurrent events

CURRENT OASIS 7: clopidogrel optimal loading dose. Usage to reduce recurrent events/optimal antiplatelet strategy for interventions

EARLY ACS: Early Glycoprotein 2b3a Inhibition in Patient With Non ST Segment elevation Acute Coronary Syndrome

FAST-MI: French registry of Acute ST elevation or non ST-elevation Myocardial infarction

FRISC: fast revascularisation in instability in coronary disease

ESPRIT: enhanced suppression of the platelet IIb/IIIa receptor with eptifibatide

GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'infarto Miocardico

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

GUSTO IIb: Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes

HORIZONS: and Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction

ICTUS: Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes

IONA: Impact of nicorandil on angina

ISIS-4: Four International Study of Infarct Survival

MATE: medicine versus angiography in thrombolytic exclusion

NMRI: National Registry of Myocardial Infarction

OASIS 5: organization to assess strategies in acute ischemic syndromes

ONTARGET: ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial

PARAGON A: Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network

PLATO: platelet inhibition and patient's outcome

PROSPER: PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

PROVE-IT: Pravastatin or atorvastatin Evaluation and infection Therapy

PURSUIT: Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy

RITA-3: Randomized Intervention Trial of unstable Angina-3

TACTICS-TIMI 18: treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy-thrombolysis in myocardial infarction

TIME: Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction

TRITON-TIMI 38: trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction

VANQWISH: Veterans Affairs Non-Q-Wave Strategies in Hospital

VIGOUR: Virtual Coordinating Center for Global Collaborative Cardiovascular research

Table des matières

Introduction

PARTIE I : revue de la littérature

I. généralités :

I.1 données démographiques

I.2 épidémiologie des maladies cardiovasculaires

I.3 facteurs de risque cardiovasculaire

I.3.1 âge

I.3.2 hypertension artérielle

I.3.3 diabète

I.3.4 hypercholestérolémie

I.3.5 tabac

I.3.6 obésité et surpoids

I.3.7 syndrome métabolique

I.4 polypathologie du sujet âgé

I.5 présentation des grands registres

I.6 exclusion des sujets âgés dans les essais cliniques

II. Le SCA non ST+ :

II.1 définition

II.2 physiopathologie

II.3 diagnostic et stratification du risque

II.3.1 présentation clinique

II.3.2 ECG

II.3.3 biomarqueurs

II.3.4 échocardiographie

II.3.5 stratification du risque, scores de risque

II.3.6 évaluation du risque de saignement

II.4 particularité clinique du sujet âgé

II.5 pronostic

II.6 Prise en charge :

II.6.1 revascularisation

II.6.1.1 Traitement conservateur versus traitement invasif

II.6.1.2 Le pontage aorto-coronaire (PAC)

II.6.2 les médicaments :

II.6.2.1 les traitements anti-ischémiques

II.6.2.2 Inhibiteurs du système rénine angiotensine

II.6.2.3 Antiagrégants plaquettaires

II.6.2.4 Traitements anticoagulants

II.6.2.5 Statines

II.6.3 règles hygiéno-diététiques et contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

II.7 complications

PARTIE II : matériel et méthode

I. objectifs de l'étude

II. population étudiée et définition

II.1 critères d'inclusion

II.2 critères d'exclusion

II.3 définitions

III. recueil des données cliniques et biologiques

IV. recueil des données échographiques

V. recueil des données de prise en charge thérapeutique et évolution, et score pronostique

VI. Les techniques d'angiographie

VII. suivi des patients et analyse statistique

PARTIE III : Résultats

I. descriptif de la population étudiée

I.1 antécédents

I.2 données cliniques, biologiques, échocardiographiques

I.3 données de la prise en charge initiale

I.4 Description de l'évolution dans les 30 jours

I.5 descriptif de l'évolution des patients sur la totalité de l'étude

II. analyse des facteurs associés aux événements cardiovasculaires

II.1 analyse des facteurs associés aux décès cardiovasculaires à 30 jours :

II.2 analyse des facteurs associés au critère composite (décès cardiovasculaire, IDM et revascularisation) à 30 jours :

II.3 analyse des facteurs associés au décès cardiovasculaire sur la totalité de l'étude

II.4 analyse des facteurs associés au critère composite sur la totalité de l'étude

III. analyse en sous-groupe des patients ≥ 75 ans selon la prise en charge

PARTIE IV : discussion

I. définition du sujet âgé

II. les sujets âgés : des sujets à haut risque avec plus de co-morbidités

III. différence de prise en charge chez les sujets âgés

IV. facteurs pronostiques du SCA non ST+

V. Evolution des patients ≥ 75 ans en fonction de la prise en charge invasive ou médicale

VI. limites de l'étude

Conclusion

Introduction :

Les maladies vasculaires constituent en France depuis 2007 la 2eme cause de mortalité après les cancers, et la 1^{ère} cause de mortalité chez les sujets âgés de plus de 80 ans. C'est un problème de santé publique majeur. Dans les registres européens sur les SCA non ST+, 24-37% des patients sont âgés de plus de 75 ans ¹ et pourtant ils ne représentent pas plus de 20% des essais cliniques récents. De plus les sujets âgés de ces essais cliniques sont sélectionnés et ont moins de co-morbidités que dans les registres, ce qui fait que ce groupe de patients fragiles et vulnérables est peu étudié, les prises en charge sont mal standardisées, et le pronostic reste sombre.

Quelles sont les particularités du SCA non ST+ chez le sujet âgé ?

Y a-t-il une différence de prise en charge comparée aux sujets plus jeunes ?

Quel est le pronostic du SCA non ST+ chez le sujet âgé, et quels sont les bénéfices d'une prise en charge invasive ?

Après une revue de la littérature, nous discuterons dans une seconde partie d'un registre réalisé dans le service sur les infarctus sans sus décalage persistant du segment ST hospitalisés en USIC du CHU de Nancy entre janvier 2006 et juillet 2007.

PARTIE I : revue de la littérature.

I. Généralités :

I.1 données démographiques :

Selon les données INED, la population en France au 1^{er} janvier 2010 des plus de 75 ans s'élevait à 5 601 900 individus soit environ 9% de la population générale.

Avec l'allongement de l'espérance de vie leur nombre sera multiplié par trois en 2050.

I.2 épidémiologie :

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Elles ont été responsables en 2005 de 17.5 millions de décès, soit environ 30% de la mortalité globale. Ce chiffre devrait atteindre les 20 millions en 2015. Il faut toutefois noter qu'en France la mortalité due au cancer (30%) a dépassé la mortalité cardiovasculaire (29%) en 2007. Parmi les maladies vasculaires, les cardiopathies ischémiques (7.6 millions) et les accidents vasculaires cérébraux (5.6 millions) constituent les 2 premières causes de mortalité. Ces décès surviennent très majoritairement dans les populations des pays développés.

Parmi les patients présentant un SCA non ST+, la proportion des patients âgés de plus de 75 ans (elderly) est très importante puisqu'elle atteint presque 40% dans les grands registres (figure 1). En comparaison, les patients âgés de moins de 70 ans (young) représentent 44% des patients inclus dans l'étude GRACE ² . Au-delà de 80 ans, la fréquence des SCA non ST+ diminue puisqu'elle est de 27% pour les plus de 80 ans ² et de 11% pour les plus de 85 ans ³ .

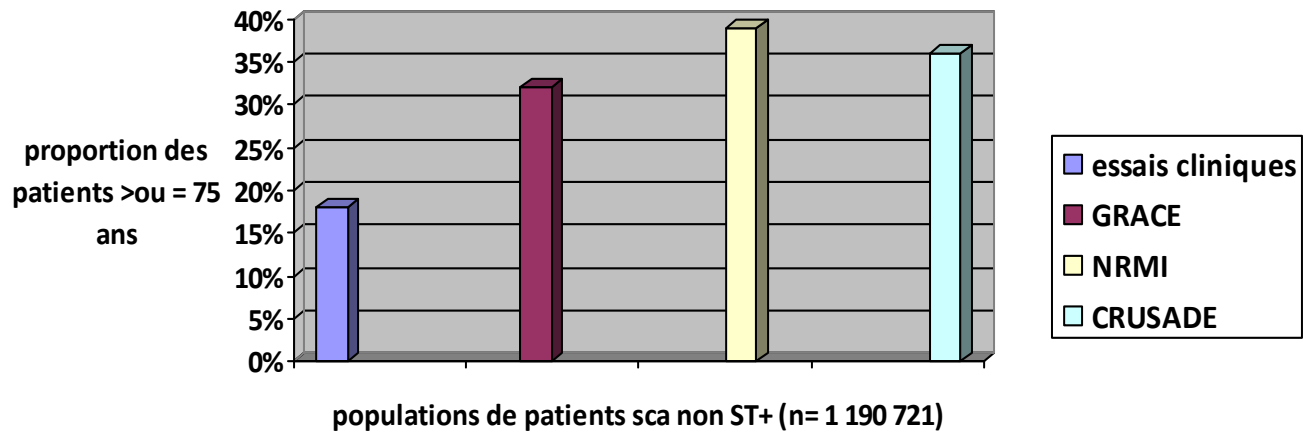


Figure 1 représentation des sujets âgés de plus de 75 ans dans les populations VIGOUR, GRACE, NRM, CRUSADE. D'après alexander et al ⁴

I.3 facteurs de risque cardiovasculaire :

- **l'âge** est le 1^{er} des facteurs de risque cardiovasculaire. En plus d'être un facteur de risque indépendant il prolonge la durée d'exposition aux autres facteurs de risque tels que le tabac, l'hyperglycémie, le cholestérol, l'hypertension artérielle (HTA). Il est également associé à d'autres facteurs de risque reconnus tels que la sédentarité et dans une moindre mesure l'isolement et la misère.

- **l'hypertension artérielle** est le facteur de risque le plus souvent retrouvé chez le patient âgé hospitalisé pour un SCA. La prévalence de l'HTA augmente quasi linéairement avec l'âge (figure2). La rigidité vasculaire secondaire aux modifications structurelles des grosses artères avec l'âge explique cette forte prévalence. La dysfonction endothéliale et l'augmentation de la sensibilité au sodium favorisent les lésions intimes (hypertrophie cellulaire et de la matrice extracellulaire). Des facteurs hormonaux interviennent dans ce processus⁵.

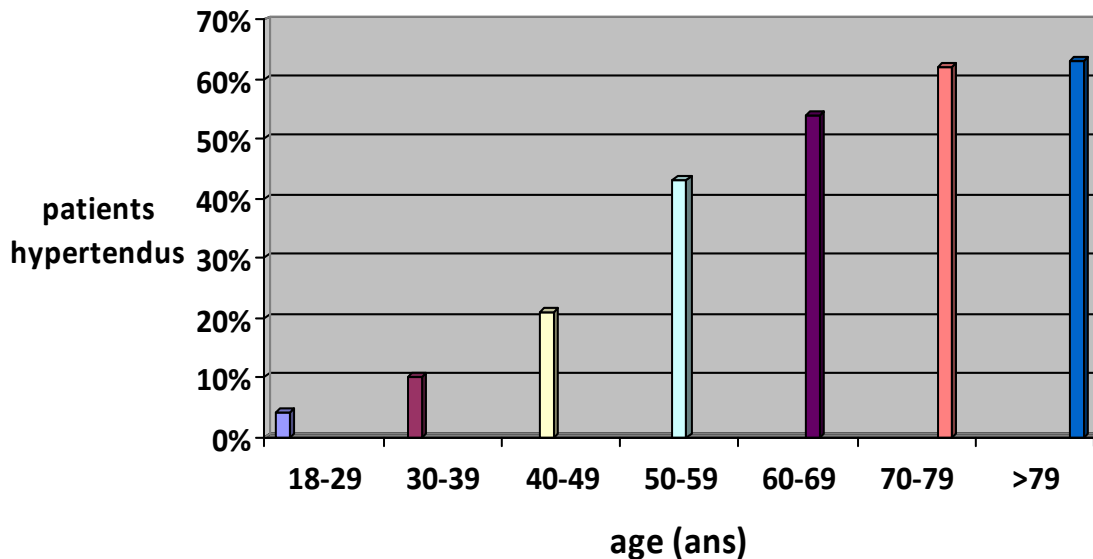


Figure 2: prévalence de l'HTA selon l'âge aux USA en 1995. D'après Lakatta et al⁶

- **Le diabète** est fréquemment rencontré chez les sujets âgés coronariens. Le pic de fréquence des patients diabétiques en France (représentant 3% de la population) se situe entre 75 et 80 ans ⁷. Le diabète est rencontré chez 30% des patients ≥ 75 ans hospitalisés pour un SCA non ST+ ⁴, taux comparable aux moins de 65 ans mais significativement inférieur aux 65-74 ans (40%) (CRUSADE).

Dans le registre GRACE², les auteurs retrouvent également une fréquence élevée des patients diabétiques âgés. Les 2 études concluent à une augmentation de la prévalence du diabète avec un pic à 75 ans, puis une diminution lente de celle-ci avec des taux qui restent toutefois élevés dans la tranche 75-84 ans avant de décroître plus sensiblement chez les plus de 85 ans (25%). La diminution de la masse musculaire au profit de la masse adipeuse, la répartition androïde de la masse graisseuse, la diminution de l'activité physique, le déséquilibre alimentaire au profit des glucides rapides et des lipides et l'utilisation de certains médicaments favorisant l'hyperglycémie (corticoïdes...) peuvent rendre compte de la forte prévalence du diabète chez les sujets âgés.

- **l'hypercholestérolémie** : chez les patients présentant un SCA non ST+ la prévalence augmente jusqu'à 75 ans puis elle diminue : 53% pour les 65-74 ans versus 45% pour les 75-84 ans ⁴. Toutefois l'hypercholestérolémie reste un important facteur de risque modifiable chez les sujets âgés ⁸.

- **le tabac** : les personnes âgées fument peu. En effet on constate une nette diminution de la fréquence des fumeurs actifs parmi les coronariens de plus de 65 ans : 46% pour les moins de 65 ans, 22% pour les 65-74 ans et seulement 4% pour les plus de 85 ans ³. La raison de cette diminution de consommation de tabac en fonction de l'âge tient probablement en des facteurs socioculturels (inactivité professionnelle...).

- **L'obésité et le surpoids** concernent plutôt les sujets jeunes. L'IMC diminue avec l'âge dans les populations étudiées : $30 \pm 8 \text{ kg/m}^2$ chez les <65 ans, $27 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ chez les 65-74 ans et $25 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ chez les >85 ans³. Par contre la proportion de masse grasse augmente avec l'âge et notamment l'adiposité abdominale au dépend de la masse musculaire.

- **le syndrome métabolique** est une association de facteurs de risque cardiovasculaire (hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, HTA, obésité abdominale et microalbuminurie). Il semble conférer au patient un sur-risque d'évènement cardiovasculaire. Sa prévalence augmente avec l'âge (40% après 60 ans versus 27% avant)⁹.

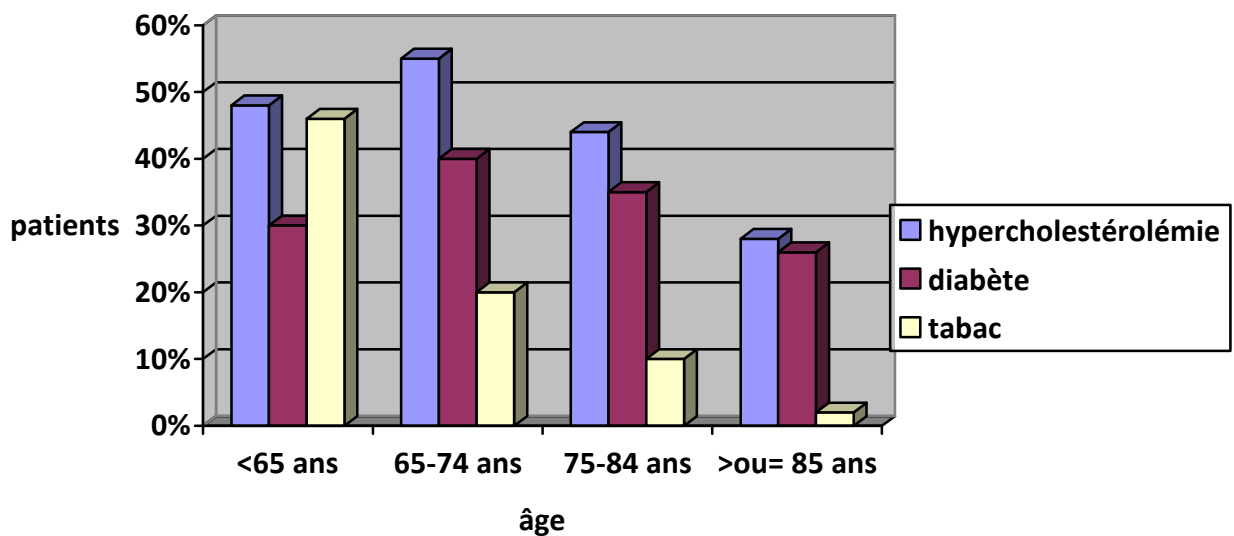


Figure 3: évolution des facteurs de risque cardiovasculaire selon l'âge chez les patients coronariens. D'après Alexander et al ⁴

I.4 polypathologie, comorbidité du sujet âgé :

Le vieillissement est un processus physiologique aboutissant à une diminution des réserves fonctionnelles de l'organisme qui à l'état de base est latente. Les capacités d'adaptation du sujet âgé sont réduites. Cet état instable rend le sujet âgé vulnérable à toute situation intercurrente de stress.

La prévalence de nombreuses maladies chroniques augmente avec l'âge, secondaire au vieillissement des organes qui favorise l'apparition des maladies, à une durée plus longue d'exposition aux facteurs de risque (par exemple le tabac et la coronaropathie), et les progrès thérapeutiques qui permettent d'accroître l'espérance de vie.

Ainsi on retrouve plus de patients présentant une insuffisance cardiaque : 36% des patients >85ans, 26% des 75-84 ans versus 10% <65 ans ⁴. Les antécédents d'IDM et d'angor sont également plus fréquents : 35% des ≥ 75 ans ont déjà présenté un IDM ⁴. Le taux de revascularisation antérieur (angioplastie ou pontage) est par contre plus faible : moins de un patient sur 3 sont concernés ². Les patients âgés ont des taux d'AVC importants (accident vasculaire cérébral) : 17 à 18% des patients hospitalisés pour SCA présentent un antécédent d'AVC ⁴, ce qui souligne l'importance de l'association SCA-AVC (ischémique le plus souvent).

Le vieillissement artériel est une pathologie générale touchant tous les vaisseaux de l'organisme : le patient âgé est souvent polyartériel. Il est fréquent de retrouver chez le coronarien âgé une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (responsable de difficultés de voie d'abord pour le cathétérisme cardiaque et source de complication potentielle), une sténose des troncs supra-aortiques (à rechercher dans le cadre du bilan préopératoire de pontage coronarien), une sténose des artères rénales (à rechercher en cas d'insuffisance rénale et d'HTA résistante), un anévrysme poplité ou de l'aorte abdominale. Les patients souffrant d'artériopathie ont plus d'une fois sur 2 une atteinte coronaire.

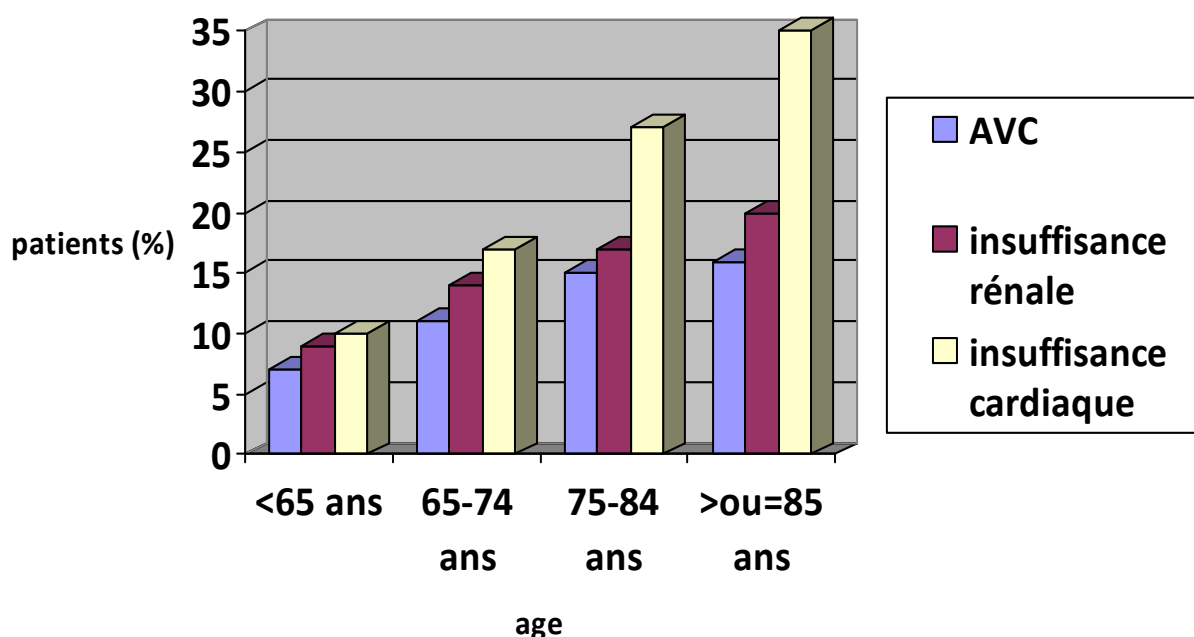


Figure 4: proportion des comorbidités chez les patients présentant un SCA (AVC, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque) selon l'âge. D'après alexander et al ⁴.

I.5 présentation des registres :

3 grands registres ont contribué à la description du sujet âgé présentant un SCA :

- **Le registre NRMI** : c'est un large registre regroupant les données de plus de 1600 hôpitaux américains sur les SCA entre 1994 et 2003 permettant d'enrôler plus d'un million de patients qui présentaient un SCA non ST+.
- **Le registre GRACE** est un large registre prospectif multinational regroupant les données de 109 hôpitaux dans 14 pays différents avec un suivi d'un an entre 1999 et 2004. Les patients enrôlés présentaient un SCA ST+ ou non ST+ (45%) : soit plus de 55 000 patients.
- **Le registre CRUSADE** est une initiative nationale américaine favorisant la collaboration entre les urgentistes et les cardiologues avec la participation de 400 hôpitaux et 200 000 patients présentant un SCA non ST+ entre 2001 et 2003.

En France, le registre **FAST-MI** 2005 regroupe les patients ayant présenté un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST avec 223 centres et 3 670 patients ¹⁰.

I.6 exclusion des sujets âgés des grands essais cliniques :

Le groupe **VIGOUR** a réuni les données de 5 grands essais cliniques sur les SCA non ST+: GUSTO IIb ¹¹, Paragon A ¹², Paragon B ¹³, PURSUIT ¹⁴ et GUSTO IV-ACS ¹⁵ pour un total de plus de 34 000 patients.

Les patients de plus de 75 ans dans ces études cliniques représentent 18% de la population et ils sont 2 fois plus nombreux dans les registres GRACE (37%), NMRI (37%), et CRUSADE (38%) ⁴. Les patients de plus de 85 ans représentent seulement 2% de la population des essais cliniques et 11% dans les registres. La différence d'âge entre les essais cliniques et la population commence à partir de 75 ans et s'accroît avec l'âge ⁴.

De plus, les sujets âgés inclus dans les essais cliniques sont systématiquement différents de ceux dans la communauté ¹⁶: il y a moins de facteur de risque cardiovasculaire, moins de comorbidités, des meilleurs constantes hémodynamiques et une meilleure fonction rénale. Par exemple, les patients entre 75 et 84 ans présentent une dysfonction rénale modérée dans les essais cliniques alors que dans les registres cette dysfonction rénale est présente 10 ans plus tôt. Les patients de plus de 85 ans dans les essais cliniques présentent souvent une altération modérée de la fonction rénale alors que dans les registres ce groupe présente une dysfonction sévère ⁴ (figure 5).

Comme le risque cardiaque augmente chez le sujet âgé, le bénéfice absolu des traitements devrait également augmenter. Cependant la différence entre la population âgée des essais cliniques et la réalité permet difficilement d'extrapoler les hypothèses sur la balance bénéfice-risque lorsque ces traitements sont appliqués largement.

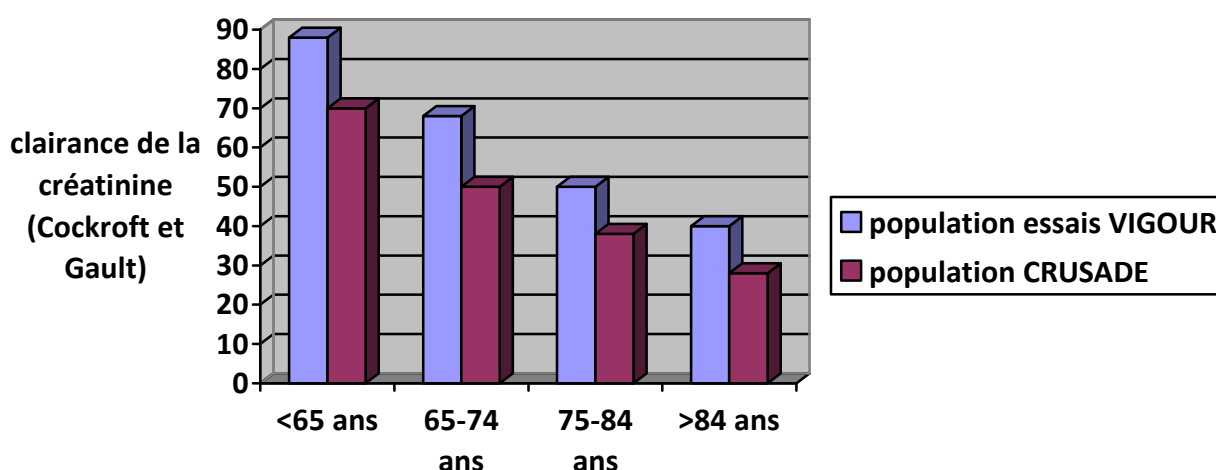


Figure 5: clairance de la créatinine estimée selon les sous-groupes d'âge dans la population des études clinique (VIGOUR) et le registre CRUSADE. Alexander et al ⁴.

II. le SCA non ST+:

II.1 définitions :

Le SCA regroupe 2 entités :

Le SCA ST+ qui est défini par une douleur thoracique aiguë associée à un sus décalage persistant du segment ST (> 20 minutes) sur l'ECG. Il reflète en général une occlusion coronaire totale. La plupart de ces patients vont développer un infarctus du myocarde avec un sus décalage du segment ST.

Le SCA non ST+ qui est défini par une douleur thoracique sans élévation persistante du segment ST à l'ECG. Le but est de mettre en évidence l'origine ischémique de la symptomatologie. Si les marqueurs sériques de nécrose myocardique sont augmentés, on parle d'infarctus du myocarde sans sus décalage persistant du segment ST.

Si les marqueurs sont négatifs, on parle d'angor instable.

II.2 physiopathologie :

L'athérosclérose est une maladie immunoinflammatoire, avec fibro-prolifération des artères de grand et de moyen calibre ¹⁷, faisant intervenir 2 processus : une réduction de la lumière de l'artère non réversible qui se déroule au fur et à mesure des années (l'artériosclérose) et un phénomène dynamique potentiellement réversible qui ponctue l'évolution chronique vers une occlusion rapide partielle ou complète de l'artère (vasospasme ou thrombose, parfois les deux). Les lésions coronaires symptomatiques sont un mélange variable d'athérosclérose et de thrombose aiguë. Comme la nature exacte du mélange d'athérosclérose chronique et de thrombose aiguë est inconnue individuellement, le terme athérothrombose est fréquemment utilisé. En général, le phénomène d'athérosclérose, représente le mécanisme principal de l'angor chronique stable, alors que le mécanisme de thrombose est le principal responsable des SCA ^{18 19}.

L'apparition de la symptomatologie semble être en rapport avec une rupture de plaque d'athérome dont les plus instables sont probablement celles qui sont riches en lipides, cellules inflammatoires, avec peu de cellules musculaires et une fine chape fibreuse qui recouvre la plaque ²⁰. L'instabilité de la plaque dépend également de la localisation, du stress sur la paroi, et de l'impact du flux sanguin.

Quand l'érosion se déroule, il y a agrégation de plaquettes, ce qui contribue à réduire rapidement le calibre de l'artère.

Il existe des mécanismes extracardiaques qui peuvent entraîner un manque d'oxygène du myocarde et donc un SCA avec ou sans lésion coronaire préexistante par augmentation de la consommation en oxygène du myocarde (HTA, rétrécissement aortique, thyrotoxicose, stress émotionnel, activité physique intense...) ou par diminution de l'apport en oxygène (anémie, méthémoglobine, hypoxémie)

Des études anatomopathologiques ont montré des plages de nécroses myocardiques variables dans les territoires correspondant à l'artère coupable pouvant être attribuées à des épisodes d'embolisations répétés ^{21 22}.

II.3 diagnostic et stratification du risque :

II.3.1 présentation clinique :

Il existe plusieurs présentations cliniques : douleur thoracique prolongée (>20 minutes), angor de novo, angor crescendo, angor post-nécrose. La présentation la plus typique est une douleur thoracique rétro sternale constrictive irradiant au bras gauche et aux mâchoires pouvant être continue ou intermittente. Il existe de nombreuses présentations atypiques ²³ (douleurs épigastriques, nausées, douleur latéralisée, dyspnée...) plus souvent observées chez les patients jeunes (25-40 ans) et âgés (>75 ans), les insuffisants rénaux, les femmes et les diabétiques ^{23 24}.

L'aggravation de la douleur à l'exercice et la trinitro-sensibilité sont des arguments en faveur.

La probabilité d'une origine coronarienne aux symptômes augmente si le patient a des facteurs de risque cardiovasculaire, une atteinte des carotides ou des artères des membres inférieurs, des antécédents coronariens.

La présence d'une tachycardie, hypotension, insuffisance ventriculaire gauche impose une prise en charge rapide.

Une évaluation clinique rapide de la probabilité de présenter une maladie coronaire obstructive doit être réalisée chez tout patient qui présente une douleur thoracique ou tout autre signe évocateur de SCA afin de guider la prise en charge ultérieure du patient (recommandation de grade IC) ²⁵. Ils sont classés en 3 catégories :

- **Les patients à haut risque** doivent présenter au moins une des caractéristiques suivantes : douleur thoracique ou dans le bras gauche ou inconfort identique à la douleur ressentie lors de précédents épisodes coronariens documentés, antécédent de maladie coronarienne ; apparition d'un souffle d'insuffisance mitrale, œdème aigu pulmonaire, hypotension, râles crépitants à l'auscultation, apparition d'une déviation du segment ST ≥ 1 mm ou inversion de l'onde T dans des dérivations concordantes non connue auparavant ; augmentation des troponines ou des CPK-MB.

- **Les patients à risque intermédiaire** doivent présenter au moins une des caractéristiques suivantes : douleur thoracique ou dans le bras gauche ; âge ≥ 70 ans, sexe masculin, diabète, antécédent de maladie vasculaire athéromateuse ; onde Q à l'ECG, déviation de segment ST entre 0.5 et 1mm, inversion de l'onde T ≥ 1 mm, pas d'augmentation des troponines ou des CPK-MB.
- **Les patients à faible risque** ne doivent présenter aucune caractéristique des patients à haut ou moyen risque : prise de cocaïne récente, douleur thoracique reproduite à la palpation ; aplatissement ou inversion de l'onde T < 1 mm dans les dérivation avec une onde R dominante ou ECG normal ; pas d'augmentation des troponines ou des CPK-MB

II.3.2 ECG :

Les recommandations ACC /AHA et ESC 2011 disent que l'ECG doit être obtenu immédiatement (dans les 10 minutes) et lu par un médecin expérimenté (IB) chez les patients qui présentent une douleur thoracique ou autre symptôme évocateur de SCA ^{25 26 27 28 29}.

L'ECG peut retrouver une modification des ondes T, un sus-décalage transitoire du segment ST, s'avérer normal ou présenter un bloc de branche de novo, ou un sous-décalage du segment ST. Un sous décalage >1 millimètre est associé à un taux de décès ou d'infarctus du myocarde de 11% à un an ³⁰.

Si l'ECG initial est normal ou non concluant, des ECG supplémentaires devront être réalisés à 6-9h et 24h après la première présentation à l'hôpital et immédiatement en cas de récurrence de douleur thoracique ou symptômes évocateurs ²⁷. Fréquemment, les ischémies dans le territoire de l'artère circonflexe ou isolées au ventricule droit ne modifient pas l'ECG 12 dérivation, mais peuvent être détectées sur les dérivation V7-V9 et V3R, V4R ²⁹.

En pratique, seul un tiers des patients dans le registre CRUSADE a eu un ECG dans les 10 minutes après l'arrivée aux urgences. Le temps moyen entre la présentation aux urgences et le 1^{er} ECG était en moyenne de 40 minutes : il était supérieur de 7 minutes dans le groupe ≥ 85 ans par rapport au groupe ≤ 65 ans ³¹.

II.3.3 biomarqueurs :

Les troponines (I et C) sont les marqueurs de choix, plus spécifiques et sensibles que les CPK et la myoglobine. C'est le meilleur marqueur pronostic d'infarctus du myocarde et de décès à 30 jours ^{32 33 34 35}. Les marqueurs cardiaques doivent être dosés chez tous les patients présentant une douleur thoracique compatible avec un SCA (IB) ²⁵. Leur résultat doit être obtenu dans les 60 minutes. Le dosage doit être répété 6-9 heures après l'évaluation

initiale si le résultat n'est pas concluant. Des nouveaux dosages à 12-24h sont conseillés si les conditions cliniques sont toujours évocatrices d'un SCA (IA) ²⁷.

Les troponines peuvent aussi s'élever lors de souffrance myocardique non liées aux coronaires (crise aigue hypertensive, maladie inflammatoire, tachycardie, contusion cardiaque...).

L'augmentation du BNP ou proBNP est associée à une augmentation de la mortalité 5 fois plus importante ^{36 37}.

L'augmentation de la CRPus est prédictive d'une augmentation de la mortalité à long terme ^{38 39}.

L'insuffisance rénale est un marqueur indépendant de l'augmentation de la mortalité à long terme ^{40 41}.

II.3.4 Echocardiographie :

Parmi les techniques d'imagerie non invasive, cet examen a une place essentielle dans un contexte aigu car il est accessible rapidement et facilement. L'évaluation de la fonction systolique est un important facteur pronostique chez les patients qui présentent une maladie coronaire. De plus, cet examen peut mettre en évidence des diagnostics différentiels tels que la dissection aortique, l'embolie pulmonaire, un rétrécissement aortique, une cardiopathie hypertrophique, ou un épanchement péricardique ⁴².

Une échocardiographie est recommandée pour tous les patients afin d'évaluer la fonction globale et segmentaire du ventricule gauche ou d'éliminer des diagnostics différentiels (IC) ²⁷.

II.3.5 Stratification du risque, scores de risque :

Les patients présentant un SCA non ST+ représentent une population hétérogène avec pour conséquence un risque de décès ou de récurrence ischémique à court et long terme très différents.

A partir des paramètres cliniques, biologiques et ECG, plusieurs scores de stratification du risque issus de larges essais randomisés ou de registres ont été élaborés et permettent de conditionner la stratégie ultérieure. Leur utilisation est recommandée (IB) ²⁷.

Le score de risque GRACE ^{43 44 45} (figure 6, tableau 1) a été développé à partir d'une large population internationale issue d'un registre sur les SCA. C'est un score prédictif de la mortalité intra-hospitalière et à 6 mois de l'évènement. Il est basé sur l'évaluation clinique, ECG, biologique. En comparaison avec les scores TIMI et PURSUIT ⁴⁶, il est recommandé d'utiliser

le score de GRACE pour évaluer le risque à l'entrée et à la sortie de l'hôpital dans la pratique quotidienne.

Le score TIMI ⁴⁷ (tableau 2) a été élaboré à partir de la population issue de l'essai clinique TIMI-11B. Il permet d'évaluer le risque de décès ou IDM permettant de guider le traitement. Il est moins précis que le score de GRACE mais beaucoup plus simple à calculer et ne nécessite pas de logiciel.

Le score de risque FRISC ⁴⁸ est basé sur des paramètres similaires au score TIMI et a été élaboré à partir de la population de l'étude FRISC-2, il permet d'identifier les patients qui nécessitent un traitement invasif précoce.

Le score de risque PURSUIT ⁴⁹ réalisé à partir de la population issue de l'étude PURSUIT, il permet d'évaluer le risque en séparant les patients présentant un angor instable et ceux présentant SCA non ST+. Il met bien évidence le poids de l'âge ⁴⁹.

Figure 6 : calculateur du score de risque GRACE

Catégorie de risque	Score de GRACE (admission)	Décès intra-hospitalier
Faible	≤108	<1%
Intermédiaire	109-140	1-3%
élevé	>140	>3%

Catégorie de risque	Score de GRACE (sortie de l'hôpital)	Décès à 6 mois
Faible	≤88	<3%
Intermédiaire	89-118	3-8%
élevé	>118	>8%

Tableau 1 : mortalité intra-hospitalière et à 6 mois en fonction du risque selon le score de GRACE ^{43 44}.

	Points
Age ≥ 65 ans	1
≥ 3 facteurs de risque cardiovasculaire	1
ATCD de maladie coronarienne documentée (au moins 1 sténose $\geq 50\%$)	1
Utilisation d'Aspirine au cours des 7 derniers jours	1
Présence d'au moins 2 crises de douleur angineuse dans les 24h précédant l'admission	1
Modification du segment ST sur l'ECG ≥ 0.5 mm	1
Elévation des marqueurs biologiques de souffrance myocardique	1

Score TIMI	Risque de décès ou d'IDM à 14 jours(%)	Risque de décès ou d'IDM ou de revascularisation urgente à 14 jours(%)
0 ou 1	3	5
2	3	8
3	5	13
4	7	20
5	12	26
6 ou 7	19	41

Tableau 2 : score TIMI pour les SCA ST- (de 0 à 7). D'après Antman et al ⁴⁷.

II.3.6 Evaluation du risque de saignement :

Le saignement est associé à un pronostic défavorable dans le SCA non ST+, et le risque doit être réduit au maximum. Des scores de risque de saignement ont été développés à partir des registres et des essais cliniques sur les SCA et les traitements invasifs par voie endoluminale.

Le score de risque CRUSADE a été développé à partir d'une cohorte de 71 277 patients issue du registre CRUSADE et validé sur une cohorte de 17 857 patients du même registre ⁵⁰. Ce score a une bonne précision pour estimer le risque de saignement en incluant les paramètres à l'admission (fréquence cardiaque, pression artérielle, sexe, antécédent de diabète, de maladie vasculaire, insuffisance cardiaque, hémoglobine, clairance de la créatinine) et le traitement. Dans ce score, l'âge n'est pas listé parmi les facteurs prédictifs, mais on le retrouve dans le calcul de la clairance de la créatinine ⁵⁰.

Un autre score de risque ⁵¹ a été développé à partir de la population des essais cliniques ACUTY ⁵² et HORIZONS ⁵³.

6 facteurs de risque indépendants (sexe féminin, âge avancé, insuffisance rénale, taux de globule blanc, anémie, SCA ST+ ou non ST+) et une variable relative au traitement (l'utilisation d'héparine et anti-gp2b3a plutôt que la bivalirudine seule) ont été identifiés. Ce score identifie le risque de saignement chez les patients qui ont présenté un SCA (et qui n'ont pas bénéficié de PAC) et prédit la mortalité à un an.

Ces deux scores de risque ont été développés sur des cohortes qui ont bénéficié d'une voie d'abord fémorale pour la coronarographie et la valeur prédictive doit être plus faible avec un accès par voie radiale.

II.4 particularités cliniques chez le sujet âgé :

Le SCA du sujet âgé se manifeste souvent de façon atypique, c'est-à-dire sans douleur thoracique. Dans le registre NRMI, seul 45% des patients de plus de 85 ans présentaient une douleur thoracique au moment du diagnostic de SCA non ST+ (versus 77% des ≤ 65 ans) ⁴. Les infarctus silencieux représentent plus de 60% des IDM chez les > 85 ans, alors que leur proportion est de 25% dans la population générale ^{54 55}. Les signes d'insuffisance cardiaque sont très souvent rencontrés et ce d'autant que le patient est âgé (figure 7).

Les symptômes atypiques rencontrés sont : la dyspnée (49%), les sueurs (26%), nausées et vomissements (24%), syncopes (19%) ⁵⁴. Les formes cliniques trompeuses s'expliquent par la limitation de l'activité chez le sujet âgé, par la sénescence neurosensorielle qui peut modifier la perception du stimulus douloureux, par la polymédication qui peut modifier le seuil de la douleur et par la présence dans certains cas de trouble des fonctions cognitives ⁵⁶. Les douleurs arthrosiques et rhumatologiques (scapulaires, dorsales et cervicales) peuvent induire en erreur. Il arrive que le SCA chez le sujet âgé se manifeste en condition de stress. Il n'est pas rare de faire son diagnostic chez un patient initialement hospitalisé pour chute, pneumopathie, décompensation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique, signes neurologiques (confusion), altération de l'état général ou autres pathologies extracardiaques. Ces situations de stress augmentent la consommation en oxygène du muscle cardiaque et peuvent alors révéler une cardiopathie ischémique sous-jacente (modification électrocardiographiques et élévation de la troponine).

Ces présentations atypiques de SCA dont la fréquence augmente avec l'âge, sont source d'erreur et de retard diagnostique. Les traitements adaptés ne sont alors débutés que tardivement et le diagnostic est fait parfois alors que les complications sont déjà présentes participant à alourdir le pronostic de cette pathologie ^{54 55}.

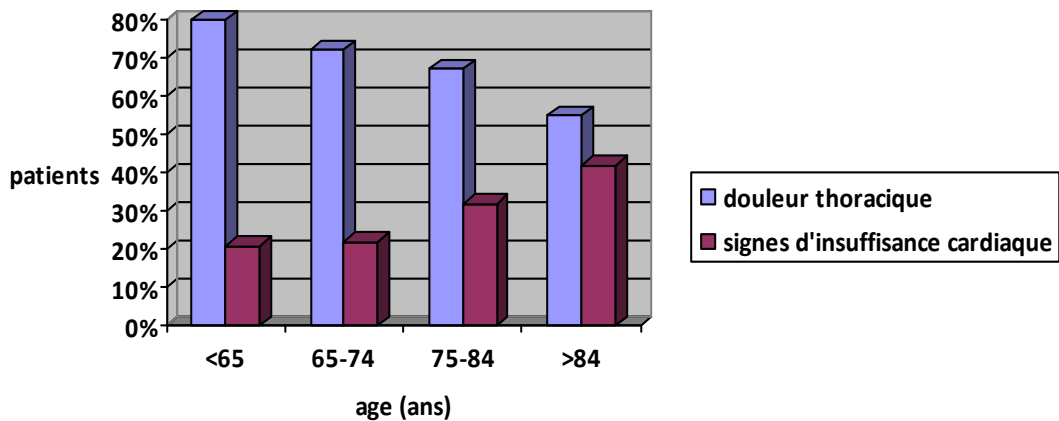


Figure 7: fréquences des douleurs thoraciques et des signes d'insuffisance cardiaque à l'admission. D'après Alexander et Al ⁴.

II.5 pronostic :

Le pronostic du SCA non ST+ chez le sujet âgé est sombre. Les grands registres (GRACE) et les grandes études (VIGOUR) indiquent que la mortalité hospitalière pour un patient <65 ans hospitalisé pour un SCA non ST+ est de 1%, et de 10% s'il est âgé de plus de 85 ans ⁴ (Figure 8).

Chez les patients revascularisés, le taux de mortalité est de 7% et celui des patients traités médicalement est de 11%². La même tendance est observée pour la mortalité extrahospitalière ⁴. Dans l'étude GRACE, les auteurs retrouvent là aussi une différence de mortalité à 6 mois entre les patients revascularisés et les patients traités médicalement : par exemple pour les patients âgés de 70 à 80 ans, le taux de mortalité s'élève à 8.5% dans le groupe traitement médical alors qu'il n'est que de 3% dans le groupe revascularisé ($p < 0.0001$) ⁴ suggérant le bénéfice incontestable de la revascularisation.

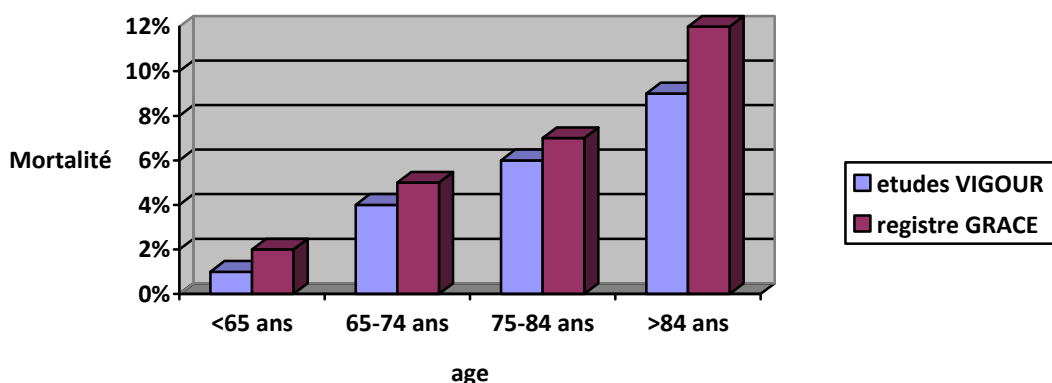


Figure 8: Mortalité hospitalière selon l'âge des SCA non ST+ dans les études VIGOUR et registre GRACE. Alexander et al ⁴.

II.6 Prise en charge :

Les traitements chez le sujet âgé doivent être adaptés à l'espérance de vie, les désirs du patient et ses co-morbidités afin de minimiser les risques et améliorer la morbi-mortalité dans cette population fragile mais à haut risque (IC) ⁵⁷.

II.6.1 : revascularisation

En 2011 l'ESC a proposé 4 stratégies pour la prise en charge des patients présentant un SCA non ST+ guidées par une évaluation du risque (tableau 3) :

Une stratégie invasive est indiquée dans les 72 heures chez les patients qui présentent au moins un critère de haut risque (tableau 3) ou des symptômes récurrents ⁵⁸ (IA).

Une revascularisation urgente (<2h) chez les patients à très haut risque ischémique (IC) ^{58 59}

- angor réfractaire avec insuffisance cardiaque
- troubles du rythme ventriculaire mettant en jeu le pronostic vital
- instabilité hémodynamique

Une stratégie invasive précoce (<24h) est recommandée chez les patients avec un score de GRACE >140 ou au moins un critère de haut risque primaire ^{60 61} (IA).

Une recherche d'ischémie par un test non invasif est recommandée chez les patients à faible risque sans symptomatologie récurrente avant de décider d'une stratégie invasive ^{62 63 58} (IA).

Critères primaires :

- ascension et diminution des troponines
- modifications dynamiques du segment ST ou des ondes T

Critères secondaires :

- Diabète
- Insuffisance rénale
- Altération de la FEVG (<40%)
- Angor post infarctus précoce
- Revascularisation percutanée récente
- Antécédent de PAC
- Score de GRACE à l'admission intermédiaire ou élevé.

Tableau 3 : critères de haut risque pour un traitement invasif selon l'ESC ²⁷

II.6.1.1 Traitement conservateur versus traitement invasif :

Plusieurs essais contrôlés et méta-analyses ont évalué la prise en charge invasive de routine versus un traitement conservateur ou une approche invasive sélective à court et à long terme. Le bénéfice de la revascularisation est difficile à comparer et tend à être sous-estimé dans les études du fait du passage des patients du bras traitement conservateur vers le bras traitement invasif (ce taux varie de 28% à 58%) ²⁷. En général le bénéfice était plus prononcé quand la différence de revascularisation entre le bras traitement conservateur et le bras traitement invasif était importante.

Une méta-analyse de 7 essais cliniques randomisés (avant l'utilisation courante des stents et des anti-GP2B3A) a comparé une prise en charge par une coronarographie (n=4608) suivie d'une revascularisation avec une stratégie plus conservatrice (revascularisation seulement en cas d'ischémie récurrente ou inductible n=4604) retrouvait une réduction de décès et d'infarctus du myocarde à la fin du suivi en faveur de la stratégie invasive (12.2 vs 14.4% p=0.001). A noter que chez les patients ayant des marqueurs biologiques de nécrose négatifs le bénéfice n'était pas significatif, ce sont surtout les patients à haut risque avec des marqueurs augmentés qui ont tiré bénéfice de la stratégie invasive ⁶⁴. Il y avait une tendance à la diminution de la mortalité mais non significative (5.5% vs 6%), alors qu'une diminution significative des infarctus du myocarde était observée (7.3 vs 9.4% p<0.001) en faveur de la stratégie invasive. Pendant un suivi moyen de 17 mois, les récidives d'angor ont été réduites de 33% et les réhospitalisations de 34%. Plusieurs essais cliniques dans cette méta-analyse ne sont pas récents. Dans 4 de ces essais TIMI 3B, VANQWISH, MATE et FRISC II, l'utilisation des stents et des anti GP2B3A était rare voire inexistante ^{65 66 67}.

Dans une autre méta-analyse incluant 6 essais plus récents, l'odds ratio était à 0.84 avec IC 95% en faveur de la stratégie invasive (figure 9). Le bénéfice de la stratégie invasive se retrouvait chez les patients avec une élévation de la troponine à l'admission, mais pas chez les patients avec une troponine négative ^{68 69 70}.

Une méta-analyse récente ⁵⁹ (2010) qui était basée sur les données individuelles des patients des études FRISC-II, ICTUS et RITA-3 comparait une stratégie invasive de routine avec une stratégie plus conservatrice retrouvait une réduction des taux de décès et d'IDM non fatals à 5 ans en faveur de la stratégie invasive avec un bénéfice plus important pour les patients à haut risque. L'âge, le diabète, les antécédents d'IDM, un sous-décalage du segment ST, une HTA, un IMC (index de masse corporelle) élevé et la stratégie thérapeutique sortaient comme des facteurs prédictifs de décès et d'IDM non fatal pendant le suivi. Il y avait une réduction absolue du risque de 2-3.8 % concernant les décès cardiovasculaires ou les IDM dans les groupes à risque faible et intermédiaire et une réduction du risque absolu de 11% dans le groupe des patients à haut risque ⁵⁹. Ces résultats

sont en faveur d'une stratégie invasive et mettent en évidence le rôle de la stratification du risque pour guider la prise en charge thérapeutique.

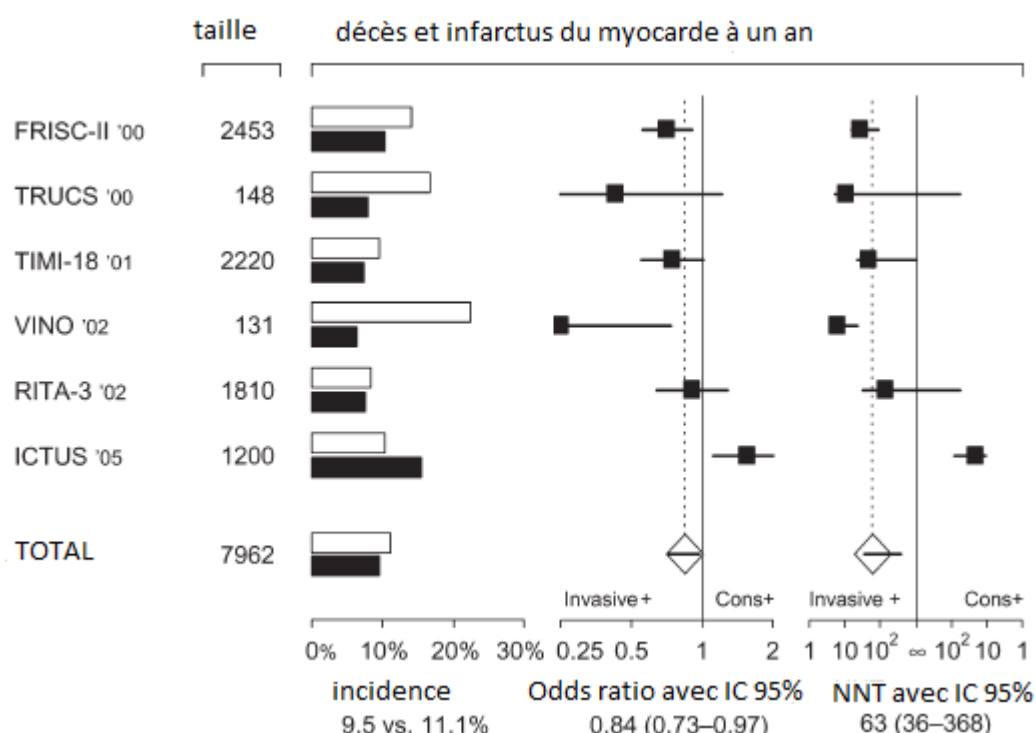


Figure 9 : décès ou infarctus du myocarde dans 6 essais récents comparants une stratégie invasive (barres foncées) versus conservatrice ⁵⁷ (barres claires). NNT : nombre de patients à traiter afin d'éviter un évènement.

Les patients âgés semblent tirer bénéfice d'une revascularisation.

L'étude **TACTICS-TIMI18** ⁷¹ retrouve une diminution des décès, réhospitalisations, et IDM à 6 mois chez les patients revascularisés (15.9% versus 19.4%, p=0.026). Un bénéfice en termes de décès et d'IDM non fatal à 6 mois est observé chez les patients âgés revascularisés. Le bénéfice semble d'ailleurs d'autant plus important que le patient est âgé (figure 10) ⁷¹. Chez les patients de ≥75 ans revascularisés, la diminution du risque absolu et relatif de décès et d'IDM était meilleure que chez les sujets jeunes (risque absolu : 10.8% versus 21.6%, p=0.02). Le risque hémorragique était par contre quasiment 3 fois supérieur chez les patients ≥75 ans revascularisés par rapport au groupe traité médicalement (16.6% versus 6.5%, p=0.009). Le nombre de patient à traiter par revascularisation pour prévenir 1 décès ou 1 IDM était de 250 patients pour les <65 ans, 21 patients pour les ≥65 ans et seulement 9 patients pour les ≥75 ans⁷¹.

Le registre **GRACE**², bien qu'étant une analyse rétrospective, comporte une grande proportion du sujets âgés (70-80 ans)(27%) et très âgés (>80 ans)(16%). Les résultats sont concordants avec l'étude TACTICS-TIMI 18 : à 6 mois, on retrouve significativement moins de décès et d'IDM chez les sujets

âgés et très âgés revascularisés par rapport aux sujets traités médicalement. Un taux de ré-hospitalisation significativement plus faible était constaté chez les patients de 70-80 ans bénéficiant d'un traitement invasif (17% versus 22%, $p<0.01$). Le nombre d'AVC à 6 mois restait faible ($<3\%$) et ne différait pas dans les groupes « revascularisés » et « traitement médical ». Les complications hémorragiques majeures étaient significativement plus élevées chez les patients revascularisés >80 ans (7.0% versus 3.4%, $p<0.0001$) en dépit d'une utilisation moins fréquente des anti-GP 2b3a notamment (15% versus 29% pour les <70 ans, $p<0.0001$), mais étaient similaires chez les 70-80 ans (3.3% versus 2.7%, $p=0.25$).

L'étude **TIME**⁷² qui est une des rares études prospectives faites chez les ≥ 75 ans retrouve à 6 mois, chez des patients angineux chroniques sévères, une amélioration de la qualité de vie (questionnaires de qualité de vie), une diminution des symptômes et des ré-hospitalisations pour SCA chez les patients traités de façon invasive. Par contre, la revascularisation chez ces sujets âgés angineux chroniques n'améliore pas la survie et ne réduit pas le taux d'IDM non fatal à 6 mois⁷² et à plus long terme⁷³.

L'ensemble des études récentes (depuis l'avènement des stents et des anti GP2B3A) semble converger vers une supériorité de la stratégie invasive en termes de survie et d'amélioration des symptômes à long terme. Les complications hémorragiques restent toutefois fréquentes chez les sujets âgés et doivent nuancer les bénéfices obtenus grâce à la stratégie invasive. La proportion des sujets âgés ≥ 75 ans reste cependant faible dans ces études, et des recommandations spécifiques font défaut.

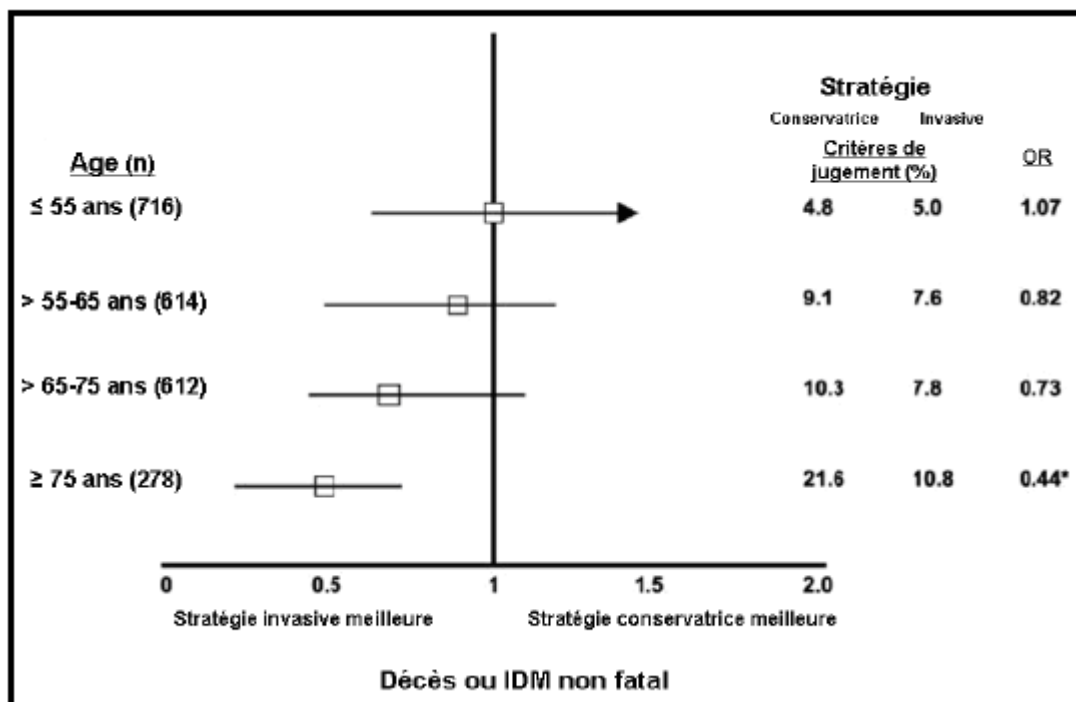


Figure 10 : Bénéfices (réduction du risque de décès et d'infarctus non fatal à 6 mois) d'une stratégie invasive chez le sujet âgé.
Etude TACTICS-TIMI 18. D'après Cannon et al⁷¹.

II.6.1.2 Le pontage aorto-coronaire (PAC) :

Le bénéfice de la survie a été démontré chez les sujets âgés mais peu d'études ont inclus des patients de plus de 80 ans ⁷⁴. Le pontage aorto-coronarien expose à un risque élevé de complications (AVC, détérioration cognitive, hémorragie, décompensation respiratoire), d'environ 30% chez l'octogénaire ^{75 76}. Les principaux facteurs prédictifs de mortalité sont un âge avancé, le sexe féminin, un angor de repos, un diabète, une fraction d'éjection ventriculaire gauche <40%, une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale et une chirurgie en urgence ⁷⁷. Une revue de 15 679 PAC chez les patients ≥ 70 ans à l'hôpital Toronto retrouvait des résultats encourageants ⁷⁸. Les taux de mortalité diminuaient et étaient de 7.2% de 1982 à 1986 et de 4.4% de 1987 à 1991 (et de 9.1% à 17.2% pour les patients à haut risque). Même si le taux de mortalité lors des PAC augmente avec l'âge, les résultats sont favorables comparés au traitement médical, et il y a une amélioration de la qualité de vie ^{79 80 81 82 83}.

Le PAC peut être une solution adaptée pour les sujets âgés sélectionnés, mais dans ce contexte il convient de peser soigneusement les indications d'une revascularisation chirurgicale et de prendre notamment en compte le risque de détérioration des fonctions cognitives observées après intervention chirurgicale.

Il existe des scores tels que l'EUROSCORE ^{84 85} qui peuvent aider à l'évaluation du risque de mortalité post-opératoire des patients prenant en compte des critères liés au patient (âge, comorbidités), à la cardiopathie (FEVG, angor instable) et au geste chirurgical (réalisé en urgence, chirurgie autre que coronaire associée, chirurgie de l'aorte thoracique, rupture septale).

II.6.2 Les médicaments :

Pharmacocinétique : l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique modifient la pharmacocinétique des médicaments. L'élimination rénale et/ou hépatique des médicaments est altérée chez les sujets âgés. Le prescripteur doit adapter les posologies des traitements en fonction de la clairance de la créatinine notamment, pour éviter une accumulation du principe actif et les risques liés au surdosage (hémorragies sous anticoagulants/anti GP2B3A, insuffisance rénale sous IEC/ARA2, hyperkaliémie sous anti-aldostérone, troubles rythmiques sous digitaliques, etc...) ⁴. La diminution de la masse maigre chez les sujets âgés modifie la pharmacocinétique des médicaments ; la posologie administrée doit en tenir compte ⁴.

Pharmacodynamie : les patients âgés sont plus sensibles aux effets des traitements médicamenteux. L'hypotension artérielle sous inhibiteur calcique ou dérivés nitrés est un effet secondaire fréquemment rencontré dans cette population. Des troubles du système nerveux central peuvent être rencontrés avec les β -bloquants ⁴.

Interactions médicamenteuses: le patient âgé, du fait de ses comorbidités, est très souvent polymédiqué. La iatrogénie par interactions médicamenteuses doit être prise en compte, en limitant lorsque cela est possible le nombre de médicaments prescrits.

Observance thérapeutique : une observance variable est observée chez les sujets âgés. Les troubles visuels, troubles cognitifs ou psychiatriques sont des facteurs de risque de mauvaise observance. Limiter le nombre de traitements et favoriser les formes médicamenteuses en association permettent d'améliorer l'observance de ces patients.

Les différentes études épidémiologiques mettent toutes en avant le retard de prise en charge et la sous utilisation des thérapeutiques du SCA, caractérisés par une moindre utilisation après 75 ans des bêtabloquants, de l'aspirine, du clopidogrel, des statines ou des anti GP2B3A ^{3 86}. En revanche, les sujets âgés reçoivent plus souvent des antagonistes calciques et des IEC, probablement en raison d'une plus grande prévalence d'hypertension artérielle et d'insuffisance cardiaque. De même une plus grande utilisation des héparines de bas poids moléculaire est retrouvée malgré le risque hémorragique accru dans cette population.

II.6.2.1 les traitements anti-ischémiques :

Bétabloquants:

Ils inhibent de façon compétitive les effets des catécholamines circulantes et réduisent la consommation en oxygène du myocarde en diminuant la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la contractilité. La preuve de l'effet bénéfique des bétabloquants est extrapolée d'études sur les SCA ST+ et l'angor stable ^{87 88}. Deux essais randomisés en double aveugle ont comparé l'efficacité des bétabloquants versus placebo dans l'angor instable ^{89 90}. Une méta-analyse suggérait que le traitement par bétabloquants était associé à une diminution de 13% du risque relatif de progression vers une SCA ST+ ⁹¹. Bien qu'aucun effet significatif sur la mortalité n'ait été démontré dans ces petites études, les résultats peuvent être extrapolés des grands essais cliniques randomisés sur les IDM ⁹². Dans le registre CRUSADE, le traitement par bétabloquant chez les patients a permis une réduction de 34% de la mortalité intrahospitalière (3.9% versus 6.9% p=0.001).

En 2010, une revue de la littérature n'a pas retrouvé d'effet convainquant sur la mortalité intrahospitalière avec l'utilisation précoce des bétabloquants chez les patients qui présentaient un IDM avéré ou suspecté. Le risque relatif pour la mortalité intrahospitalière était de 0.95 (IC 0.90-1.01) et il y avait plus de chocs cardiogéniques dans le groupe bétabloquant (5 versus 3.9% avec p<0.0001). La conclusion était que les preuves actuelles n'étaient pas en faveur de l'administration précoce (dans les 8h) d'un bétabloquant ⁹³. Les réserves sur la prescription précoce des bétabloquants sont secondaires aux résultats de l'étude **COMMIT** (les patients présentaient essentiellement un SCA ST+) qui retrouvaient une augmentation significative des chocs cardiogéniques sous métoprolol par rapport au groupe contrôle (5% versus 3.9% avec p=0.0001) ⁹⁴. Une analyse de sensibilité excluant l'étude COMMIT de la méta-analyse retrouvait un risque relatif de mortalité intrahospitalière à 0.86 en faveur du traitement par bétabloquants (IC 0.77-0.96) ⁹³.

En 2011 l'ESC recommande la prescription de bétabloquants chez les patients qui avaient déjà un traitement par bétabloquants en l'absence d'insuffisance cardiaque stade Killip III ^{95 27} (IB) et chez les patients qui ont une dysfonction ventriculaire gauche (IB) ²⁷. Ils peuvent être débutés en intraveineux à l'admission chez les patients stables hémodynamiquement avec une hypertension artérielle et/ou une tachycardie (IIaC) ²⁷.

Chez les sujets âgés, une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'ECG est nécessaire. En cas de prescription associée d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase, l'apparition d'une bradycardie doit être recherchée. L'initiation et l'augmentation des doses doivent être particulièrement prudentes.

Dérivés nitrés :

L'utilisation des dérivés nitrés dans l'angor instable est basée sur des considérations physiopathologiques et l'expérience clinique. Les effets thérapeutiques des dérivés nitrés et autres drogues similaires sont dus à leur effet vasodilatateur qui entraîne une diminution de la précharge et entraîne alors une diminution de la consommation du myocarde en oxygène. De plus les dérivés nitrés vasodilataient aussi bien les artères coronaires normales que celles athéroscléreuses et augmentent la circulation collatérale coronaire.

Leur utilisation est recommandée (oral ou intraveineux) chez les patients qui présentent un angor récurrent et/ou des signes d'insuffisance cardiaque(IC)²⁷.

De façon générale, les dérivés nitrés n'ont pas démontrés de bénéfice en termes de pronostic dans les SCA^{57 96}. La plupart des essais cliniques dans le SCA non ST+ sont de petites études non randomisées, non contrôlées²⁵. Une petite étude randomisée a comparé les dérivés nitrés en intraveineux avec la forme orale et n'a pas retrouvé de différence significative dans le contrôle de l'ischémie⁹⁷. A l'ère de la fibrinolyse une méta-analyse des petites études sur les dérivés nitrés dans l'IDM retrouvait une diminution du taux de mortalité de 35%⁹⁸, mais 2 études, **ISIS-4**⁹⁶ et **GISSI-3**⁹⁹ à l'ère de la revascularisation ont testé cette hypothèse chez des patients pris en charge pour IDM et n'ont pas retrouvé ce bénéfice. Leur principal intérêt semble concerner le sous-groupe de patients porteurs d'un SCA avec ischémie myocardique récurrente ou persistante et/ou insuffisance ventriculaire gauche et/ou poussée tensionnelle¹⁰⁰. Ils sont contre indiqués en cas de prise de sildénafil dans les 24h¹⁰¹ ou de tadalafil dans les 48h à rechercher chez les sujets âgés.

Les dérivés nitrés à longue durée d'action réduisent la fréquence et l'intensité des crises angineuses. Il n'existe pas d'étude contre placebo montrant un bénéfice des dérivés nitrés sur la morbi-mortalité. A noter qu'ils constituent l'une des principales classes thérapeutiques responsables d'hypotension orthostatique chez le sujet âgé. Leur utilisation peut s'envisager en cas de contre indication ou mauvaise tolérance des bêtabloquants et des antagonistes calciques¹⁰².

Autres anti-angineux :

La molsidomine est un donneur de NO dont les effets sont proches de ceux des dérivés nitrés. Le nicorandil est un activateur des canaux potassiques avec un effet vasodilatateur qui possède des effets similaires aux nitrés. L'étude **IONA**¹⁰³ a démontré un bénéfice sur les réhospitalisations pour angor, mais n'a pas inclus de sujets très âgés. La trimétazidine est un antiangineux agissant par voie métabolique en inhibant la bêta-oxydation des acides gras par les mitochondries, elle n'a pas montré d'effet sur le pronostic¹⁰⁴.

Inhibiteurs calciques :

Ils sont utiles chez les patients qui ont une contre-indication aux bêtabloquants. Les méta-analyses sur l'ensemble des inhibiteurs calciques dans le SCA non ST+ ne retrouvent pas de bénéfice global sur la récurrence d'IDM ou la mortalité ^{91 105}. Les inhibiteurs calciques dihydropyridine à libération immédiate ne doivent pas être prescrits chez les patients avec un SCA non ST+ en l'absence d'un traitement par bêtabloquant (grade III B) ²⁷.

Le verapamil est le traitement de choix des angors spastiques (IB).

Leur prescription doit se faire dans le cadre des indications reconnues, comme l'hypertension artérielle.

Les antagonistes calciques bradycardisants (diltiazem, verapamil) peuvent cependant se discuter en cas de contre-indication aux bêtabloquants avec une fonction ventriculaire gauche conservée (IB), sous surveillance stricte de la fréquence cardiaque, de l'ECG, de la pression artérielle et de l'éventuelle apparition de signes d'insuffisance cardiaque.

II.6.2.2 Inhibiteurs du système rénine angiotensine :

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Ils diminuent le remodelage du myocarde, et ont un effet antislérotique. Ils améliorent la survie des patients qui présentent un IDM, ou chez les patients qui ont présenté récemment un IDM avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ^{106 107 108}, chez les patients diabétiques avec une dysfonction ventriculaire gauche ¹⁰⁹ et chez un large spectre de patient à haut risque de maladie coronaire avec une fonction ventriculaire gauche conservée ^{110 111}.

Les méta-analyses qui regroupent les essais dont le but principal était de démontrer l'effet anti-athérosclérotique des IEC ont démontré une diminution du risque de décès à 4 ans ^{112 113 114}. A ce jour seuls ramipril et péridopril ont montré une efficacité.

Les IEC sont indiqués dans les premières 24h chez tous les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche (<40%) et chez les patients en insuffisance cardiaque, diabétiques, hypertendus ou avec une insuffisance rénale chronique en l'absence de contre-indication (IA) ²⁷. Ils sont également recommandés chez tous les autres patients en prévention de récurrence d'évènement ischémique de préférence avec les molécules et les doses qui ont prouvées leur efficacité (IB) ²⁷.

La prescription des IEC chez le sujet âgé doit se faire de façon prudente et adaptée à la fonction rénale. L'institution du traitement doit se faire à distance d'un épisode de déplétion sodée en débutant par une faible posologie qu'il convient d'augmenter de façon progressive jusqu'à l'obtention de la dose maximale tolérée.

On constate malgré leur efficacité une sous-utilisation chez le sujet âgé de cette classe thérapeutique (seulement 60% des patients du registre GRACE ²

en bénéficient) ; le risque d'altération de la fonction rénale sous IEC ou ARA II explique en grande partie la réticence à leur prescription.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) :

Chez les patients présentant une intolérance aux IEC, les ARAII sont une alternative (IB) ²⁷. L'étude **ONTARGET** retrouvait une non infériorité du telmisartan par rapport au ramipril, avec moins d'effets secondaires ¹¹⁵.

II.6.2.3 Antiagrégants plaquettaires :

Acide acétylsalicylique :

L'aspirine doit être administrée chez tous les patients présentant un SCA non ST+ en l'absence de contre-indication avec une dose de charge de 150 à 300 mg et une dose d'entretien de 75-100 mg par jour au long cours quelle que soit la stratégie thérapeutique utilisée ²⁷ (IA).

C'est un inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase 1 plaquettaire. Dans la méta-analyse de la « Antithrombotic Trialists Collaboration » il est mis en évidence une diminution de 46 % des événements vasculaires ¹¹⁶. Dans l'étude **CURE**, l'Aspirine à une dose de 100 mg par jour associée au Clopidogrel avait une efficacité optimale et un risque hémorragique plus faible qu'avec des doses plus élevées ¹¹⁷. Le bénéfice relatif de l'Aspirine n'est pas modifié par l'âge, mais le bénéfice absolu est meilleur dans les populations à haut risque, comme les sujets âgés ¹¹⁶. On constate dans les registres GRACE et CRUSADE, que l'aspirine est très souvent utilisée dans le traitement du SCA (>90% des patients quelque soit la tranche d'âge dans GRACE²), mais que sa prescription décroît avec l'âge (95% chez les <65 ans versus 87% chez les ≥85 ans) ³. Ses effets secondaires (essentiellement digestifs) sont peu fréquents à faible dose (75 à 150 mg/jour) mais doivent cependant être recherchés soigneusement.

Un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ doit être ajouté à l'aspirine dès que possible et maintenu pendant 12 mois, à moins qu'il y ait une contre-indication telle qu'un risque de saignement excessif (IA) ²⁷.

Clopidogrel :

Il entraîne une inhibition spécifique du récepteur P2Y₁₂. En association avec l'aspirine il est démontré dans l'étude **CURE** (clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events) une diminution de 34% d'événement ischémique, de décès, d'AVC dans le groupe clopidogrel+aspirine, (avec une dose de charge de 300mg comparé au groupe aspirine seul) dans les premières 24h et à 6 mois ^{118 119}. Le clopidogrel doit être maintenu pendant

12 mois. A noter que l'association de clopidogrel avec de faibles doses d'aspirine n'a pas été évaluée chez le sujet de plus de 80 ans. Compte tenu des résultats divergents des études « **CURE** »¹¹⁸ et « **PCI CURE** »¹²⁰ où la réduction du risque absolu est moins importante chez les sujets de plus de 65 ans, la double inhibition plaquettaire ne peut être recommandée que sur une base individuelle en tenant compte du rapport bénéfice risque pour chaque patient. La durée souhaitable de l'association aspirine-clopidogrel demeure mal évaluée chez le sujet âgé, et doit tenir compte de l'état général du patient et/ou de l'implantation d'un stent actif.

L'étude **CAPRIE** qui comparait le clopidogrel et l'aspirine chez des patients vasculaires (coronariens, AVC, artériopathes) retrouvait un bénéfice en termes de réduction d'évènements cardiovasculaires en faveur du Clopidogrel, avec un taux de complications hémorragiques similaire ¹²¹.

L'étude **CURRENT-OASIS 7** qui comparait une dose de 75mg/j pendant une semaine de clopidogrel avec une dose de charge de 300mg et une dose de 150mg pendant une semaine avec une dose de charge de 600mg a retrouvé chez les patients qui ont bénéficié d'une angioplastie une diminution du critère principal d'évaluation (décès, infarctus du myocarde et AVC) (4.5% versus 3.9% ; risque relatif à 0.85 avec l'intervalle de confiance 0.74-0.99) et une réduction de 42 % des thromboses intrastent ($p < 0.001$). Les saignements majeurs ont été plus fréquents à double dose de clopidogrel qu'à simple dose chez les patients qui ont bénéficié d'une angioplastie (1.1% versus 1.6% ; risque relatif à 1.44 avec IC 1.11-1.86 $p = 0.006$) et il y a eu plus de transfusions ¹²².

Une étude a évalué l'utilité du test VASP (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein), un marqueur de la réactivité du P2Y₁₂ chez les patients bénéficiant d'une angioplastie sous clopidogrel afin de guider la dose à administrer. La dose de clopidogrel guidée par le VASP test a permis de diminuer les thromboses intrastent (0.5 versus 4.2% $p < 0.001$) et les évènements cardiovasculaires majeurs (0.5 versus 8.9% $p < 0.001$) sans augmentation significative des saignements (2.8% versus 3.7% $p = 0.8$) ¹²³. Les défauts de ce test sont le coût important et le temps nécessaire pour recevoir les résultats.

Le clopidogrel présente une haute variabilité interindividuelle sur l'agrégation plaquettaire. Elle est causée par les maladies sous-jacentes, l'interaction avec d'autres drogues, les variabilités génétiques entraînant une diminution de la formation du métabolite actif du clopidogrel. Ce qui se traduit sur le plan clinique par une augmentation des évènements ischémiques ¹²⁴. L'efficacité des nouveaux antiagrégants plaquettaires (prasugrel et ticagrelor) est indépendante des variabilités génétiques et des interactions avec les autres drogues ¹²⁴ ce qui explique qu'ils soient recommandés en première intention chez les patients présentant un SCA non ST+ ²⁷.

Le clopidogrel est moins utilisé au quotidien que l'aspirine chez les sujets âgés, et ceci est dû en grande partie au fait que cette population bénéficie

moins souvent d'angioplastie⁴ : 45% des patients <65 ans sont sous Clopidogrel versus 30% pour les ≥85 ans (CRUSADE)³.

Le clopidogrel (dose de charge de 300mg avec une dose d'entretien de 75 mg par jour) est recommandé pour les patients qui ne peuvent pas recevoir du ticagrelor ou du prasugrel (IA)²⁷.

Une dose de charge de 600 mg (ou une dose supplémentaire de 300 mg pendant l'angioplastie à la suite de la 1^{ère} dose de charge de 300 mg) est recommandée pour les patients qui vont bénéficier d'une stratégie invasive quand le ticagrelor ou la prasugrel ne peuvent être prescrit (IB)²⁷.

Une dose de 150 mg de clopidogrel pendant les 7 premiers jours peut être administrée chez les patients qui ont été traité par angioplastie s'il n'y a pas un risque accru de saignement (IIaB)²⁷.

Prasugrel :

Son mécanisme d'action est une inhibition irréversible des récepteurs plaquettaires P2Y₁₂ à l'ADP. Son libellé d'AMM (autorisation de mise sur le marché) est l'angioplastie du SCA en association avec l'aspirine. Sa précaution d'emploi concerne les sujets âgés de plus de 75 ans, le sujet de moins de 60 kg, il est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral. Dans une étude contrôlée versus clopidogrel (**TRITON-TIMI 38**)¹²⁵ concernant 13608 patients traités par angioplastie coronaire percutanée, on retrouve une réduction significative du risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'AVC, d'IDM (12.1% sous clopidogrel vs 9.9% sous prasugrel avec p<0.001). Un saignement majeur a été observé chez 2.4% des patients sous prasugrel vs 1.8% des patients sous clopidogrel (p=0.03).

Le prasugrel (dose de charge de 60mg et dose d'entretien de 10 mg par jour) est recommandé chez les patients qui n'ont pas été traités par un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ (surtout chez les diabétiques) et chez qui l'anatomie coronaire est connue et qui vont bénéficier d'un traitement par angioplastie, à moins qu'il y ait un risque de saignement majeur ou une autre contre-indication (IB)²⁷.

Ticagrelor :

C'est un inhibiteur direct réversible des récepteurs P2Y₁₂ appartenant à la nouvelle classe des cyclopentyl-triazolo-pyrimidines. Tout comme le prasugrel, le ticagrelor entraîne une inhibition plaquettaire plus intense que le clopidogrel. L'étude **PLATO**, multicentrique, randomisée en double aveugle a comparé le ticagrelor au clopidogrel chez les patients présentant un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST et retrouvait une diminution significative des décès cardiovasculaires, IDM et AVC (9.8 vs 11.7% p=0.0003) sans augmentation significative des hémorragies majeures (11.58 vs 11.2% p<0.05). A noter également l'absence d'augmentation des hémorragies majeures liées aux pontages, mais avec une augmentation

minimes des hémorragies majeures non liées aux pontages (essentiellement gastro-intestinales) (4.5 vs 3.8% p=0.03). L'absence de différence en matière d'hémorragie majeure est retrouvée pour tous les sous-groupes notamment celui de l'âge ¹²⁶.

Le ticagrelor (180 mg en dose de charge, puis 90 mg deux fois par jour) est recommandé pour tous les patients à risque intermédiaire et haut d'évènement ischémique (augmentation des troponines) quelle que soit la stratégie initiale choisie, même chez les patients pré-traités par clopidogrel (qui devra être arrêté quand le ticagrelor sera débuté) (IB) ²⁷.

Inhibiteur des récepteurs de la glycoprotéine 2B3A :

Il existe peu d'études randomisées ayant évalué le bénéfice des anti-glycoprotéines 2B3A après 75 ans. Cela s'adresse surtout aux patients à risque intermédiaire et élevé (diabétiques, sous décalage du segment ST, élévation des troponines) ^{127 57}. L'association des antiagrégants plaquettaires oraux, anticoagulants et des anti GP2B3A comporte toutefois un risque hémorragique élevé chez les sujets âgés ¹²⁸. Le risque hémorragique est majoré en cas d'insuffisance rénale.

On note une variabilité des bénéfices en fonction des différentes tranches d'âge⁴. L'étude **PURSUIT** ¹⁴ met en évidence une réduction du risque relatif de décès ou d'IDM sous Eptifibatide de 9% chez les 70-79 ans versus 5.3% chez les 60-69 ans, alors que chez les patients de plus de 80 ans la tendance s'inverse avec une augmentation du risque relatif de décès de 23.6% et une augmentation du risque relatif d'hémorragie de 71.3% ³¹.

L'étude **ESPRIT** ¹²⁹ retrouve une réduction du risque relatif de décès et d'IDM de 25.6% chez les plus de 65 ans versus 16% chez les sujets plus jeunes. Le bénéfice de l'Eptifibatide est bien supérieur chez les sujets âgés dans cette étude, cependant les patients étaient sélectionnés et tous les sujets présentant une insuffisance rénale étaient exclus ¹³⁰.

Dans la méta-analyse de Boersma et al. ¹³¹, les anti GP2B3A diminuaient le risque de décès et d'IDM à 30 jours, mais le bénéfice de ce traitement diminuait chez les sujets âgés et devenait même non significatif chez les >60 ans.

Dans les registres **GRACE** ² et **CRUSADE** ³, on observe une diminution de l'utilisation des anti GP2B3A chez les sujets âgés (29% chez les <70 ans, 22% chez les 70-80 ans et 15% chez les >80 ans dans GRACE)(45% chez les <65 ans et 13% chez les ≥85 ans dans CRUSADE). Cette tendance à moins utiliser les anti GP2B3A chez les sujets âgés est en partie due au fait que cette population bénéficie moins souvent d'un traitement invasif³. De plus, les patients âgés traités par anti GP2B3A reçoivent très souvent des doses excessives (65% de surdosage chez les ≥75 ans) ¹³⁰. Enfin, l'association de plusieurs anticoagulants et antiagrégants augmente le risque hémorragique chez les patients ≥75 ans (9% à 13% de taux de transfusion quand

respectivement 2 et 3 traitements sont associés) alors que cela ne semble pas être le cas chez les 65-74 ans ¹³².

Une grande partie des études mettant en évidence le bénéfice des anti GP2B3A a été faite avant les essais qui ont établi les bénéfices du clopidogrel introduit précocement. Ces études mettaient en avant le bénéfice de la mise en route précoce (upstream) des anti GP2B3A en association avec l'aspirine chez les patients à haut risque, et chez ceux qui allaient bénéficier d'une revascularisation ^{133 14 71 134 135 136}. Ces études ne testaient pas l'efficacité des anti GP2B3A avec une thiénoxyridine comme 2ème antiagrégant plaquettaire dans les SCA non ST+.

Les études récentes ont été nécessaires pour définir le meilleur moment pour introduire les anti GP2B3A. il fallait également évaluer les bénéfices et risques en tant que 3ème antiagrégant plaquettaire en combinaison avec l'aspirine et une thiénoxyridine.

Dans l'étude **EARLY ACS** ¹³⁷ le traitement précoce systématique (upstream) par anti GP2B3A a été comparé à un traitement démarré après l'angiographie et avant l'angioplastie chez les patients présentant un SCA non ST+ à haut risque (avec au moins deux des caractéristiques suivantes : âge $\geq$ 60 ans, sous-décalage du segment ST ou sus ST transitoire, augmentation des biomarqueurs cardiaques). Pour le critère principal à 30 jours (décès, IDM, ischémie récidivante) il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (9.3 % dans le bras traitement précoce vs 10% dans l'autre bras $p=0.23$). Par contre dans le bras traitement précoce il était mis en évidence une augmentation du nombre d'hémorragie majeure selon le score TIMI (2.6% vs 1.8% $p=0.02$). Les hémorragies sévères et modérées (selon le score GUSTO) étaient également plus fréquentes (7.6% versus 5.1% $p=0.001$).

Dans une seconde étude récente, **ACUTY** (Aute Catheterization and Urgent Intervention Triage stratégY) ¹³⁸, la comparaison entre la stratégie précoce et la stratégie différée pour les anti GP2B3A retrouve un taux d'évènement ischémique à 30 jours de 7.1% dans le bras introduction précoce contre 7.9% dans l'autre bras ($p=0.044$). Par contre les saignements majeurs étaient plus importants dans le groupe introduction précoce (6.1% versus 4.9% $p=0.001$).

Pour les anti GP2B3A, en 2011 l'ESC recommande :

- chez les patients déjà traités par une double antiagrégation plaquettaire, l'addition d'un anti GP2B3A pour les angioplasties à haut risque (thrombus visible, augmentation des troponines) si le risque de saignement est bas (IB) ²⁷.

- l'Eptifibatide ou le tirofiban peuvent être associés à l'aspirine avant l'angiographie chez les patients à haut risque qui n'ont pas eu de charge pas un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ (IIaC) ²⁷.
- L'éptifibatide ou le tirofiban peuvent être associés à une double antiagrégation plaquettaire avant une angioplastie précoce chez les patients qui ont des signes d'ischémie avec un risque hémorragique faible (IIbC) ²⁷.
- Les anti GP2B3A ne sont pas recommandés chez les patients avec une double antiagrégation plaquettaire et qui auront un traitement conservateur (IIIA) ²⁷.
- Les anti GP2b3A ne sont pas recommandés en routine chez les patients qui vont avoir une stratégie invasive (IIIA) ²⁷.

Arrêt des antiagrégants chez les personnes âgées : il s'agit d'une situation fréquente du fait de la poly-pathologie dans cette population. L'arrêt des antiagrégants plaquettaires est un facteur de risque majeur de thrombose de toutes les endoprothèses coronaires, en particulier de thrombose tardive pour les endoprothèses actives. Des recommandations existent sur la gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires, notamment en cas de nécessité d'intervention chirurgicale ¹³⁹, mais elle ne concerne pas spécifiquement le sujet âgé.

II.6.2.4 Traitements anticoagulants :

Un traitement anticoagulant est recommandé chez tous les patients présentant un SCA non ST+ en association avec un traitement antiagrégant plaquettaire (IA) ^{140 141 27}.

Si le traitement choisi est un traitement conservateur, l'anticoagulation peut être maintenue jusqu'à la sortie de l'hôpital (IA) ^{142 143 144 27}.

Les anticoagulants peuvent être arrêtés après une procédure invasive à moins qu'il y ait une autre indication (IIaC) ²⁷.

Héparines non fractionnées (HNF) :

Une méta-analyse de 6 essais cliniques avec de l'héparine non fractionnée versus placebo ou absence de traitement retrouve une réduction du risque de 33% de décès et d'infarctus du myocarde ¹⁴¹, la cible optimale est un TCA [1.5-2.5] fois le témoin ⁵⁷. Le maintien d'une anticoagulation correcte est difficile après les premières 24h quand le patient s'améliore et qu'il est

mobilisé (pousse seringue électrique). L'effet anticoagulant décroît rapidement après l'arrêt du traitement et il y a un risque d'effet rebond de la coagulation et donc de récurrence ischémique malgré l'administration simultanée d'antiagrégant plaquettaire ¹⁴⁵. A noter qu'il n'y avait qu'un seul antiagrégant plaquettaire à l'époque de cette étude.

Chez les sujets âgés il faut renforcer la surveillance clinique et biologique des signes d'hémorragie viscérale et cérébrale.

Si l'énoxaparine ou le fondaparinux ne sont pas disponibles, un traitement par HNF avec une cible de TCA (50-70) ou une autre HBPM (ayant l'AMM dans ce cadre) sont indiqués (IC)²⁷.

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

Elles se font en injection sous-cutanée, avec une facilité d'emploi, moins de risque de thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (TIH). Une méta-analyse qui comparait les HNF versus HBPM ne retrouvait pas de différence significative sur la mortalité à 30 jours (3 versus 3% avec p non significatif), mais une diminution significative du critère combiné décès, IDM en faveur de l'énoxaparine (10.1 versus 11%, odds ratio à 0.91, avec un IC 0.83-0.94). Il n'y avait pas de différence significative sur les transfusions sanguines ou sur les saignements majeurs à 7 jours ¹⁴⁶.

Leur prescription doit être précautionneuse après 75 ans en raison de leur élimination rénale. Le dosage doit être adapté à la fonction rénale et à l'activité anti-Xa pour éviter une accumulation responsable d'accident hémorragique ¹⁴⁷. Leur contre-indication à dose curative est absolue en cas de clairance de la créatinine <30 ml/min et relative en cas de clairance comprise entre 30 et 60 ml/min.

Un traitement par enoxaparine (1 mg/kg deux fois par jour) est recommandé quand le fondaparinux n'est pas disponible (IB) ²⁷.

En pratique, on constate une diminution de l'utilisation de l'héparine (HBPM et HNF) dans le SCA chez les sujets âgés ; la prescription d'HBPM passe ainsi de 61% chez les <65 ans à 52% chez les ≥85 ans dans le registre GRACE ².

Fondaparinux :

C'est un inhibiteur antiXa non dépendant de la liaison protidique plasmatique. Il s'injecte en sous-cutané et il n'y a pas de risque de TIH. En cas d'angioplastie il est nécessaire d'y associer un bolus d'HNF (recommandation de grade IIC ⁵⁷). Dans l'étude **OASIS 5**, le fondaparinux était aussi efficace (décès, IDM et récurrence SCA) que les HBPM dans le traitement du SCA, avec significativement moins d'effets secondaires et notamment moins d'hémorragie à 9 jours ¹⁴². A 6 mois il y avait une diminution significative du critère composite (AVC, IDM, décès) (11.3% versus 12.5% p=0.007). Il y avait une réduction significative de la mortalité à

30 jours et à 6 mois. Chez les plus de 65 ans, le bénéfice en terme de réduction du risque hémorragique était supérieur au bénéfice constaté chez les patients plus jeunes (50.9% versus 33.3%).

Le fondaparinux est recommandé (2.5 mg par jour) comme étant l'anticoagulant ayant le rapport bénéfice-risque le plus favorable (IA) ²⁷. Si le patient qui présente un SCA non ST+ est traité par fondaparinux, il faut administrer un bolus d'HNF (85 UI/kg adapté à l'ACT ou 60UI si un traitement par anti-gp2b3a est associé) pendant l'angioplastie(II) ²⁷.

II.6.2.5 Statines :

Un traitement par statines est recommandé avec une cible de LDL-C <0.7 mg/l et doit être débuté précocement après l'admission (II) ¹⁴⁸.

Leur utilisation a montré des bénéfices dans toutes les formes de maladies coronaires ^{149 150 151 152}. Elles sont débutées en phase aigue du fait de l'effet possible sur la stabilisation de la plaque d'athérome, de l'effet anti-inflammatoire et de la restauration de la fonction endothéliale.

L'étude **PROVE-IT** ¹⁵³ a démontré que la mise en route d'un traitement hypolipémiant intensif permettait de réduire la mortalité, récurrence de SCA, d'accident vasculaire cérébral de 16% comparé au bras avec un traitement modéré.

L'étude **PROSPER** ¹⁵⁴ qui a inclus des patients âgés de 70 à 82 ans a montré que la pravastatine réduisait de manière significative le risque de décès par coronaropathie.

Dans l'étude **Heart Protection Study** ¹⁵⁵ qui a inclus plus de 5000 patients de plus de 75 ans ayant une maladie cérébrovasculaire, artérielle ou un diabète, la simvastatine a réduit l'incidence d'un premier épisode d'IDM non fatal ou d'un décès coronaire. La diminution du risque était similaire quel que soit l'âge.

Enfin une méta-analyse récente indique une réduction de mortalité à 5 ans de 22% après 65 ans en prévention secondaire ¹⁵⁶.

Un traitement par EZETIMIBE peut être ajouté si la cible de LDL cholestérol n'est pas atteinte avec une statine seule.

II.6.3 règles hygiéno-diététiques et contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire :

L'arrêt du tabac a une influence positive sur l'évolution de la coronaropathie, y compris chez les sujets âgés. Après un IDM, l'arrêt du tabac diminue de 25 à 50% la mortalité indépendamment de l'âge ¹⁵⁷. L'arrêt du tabac est possible chez les sujets âgés et se produit à un taux équivalent ou supérieur à celui observé chez des sujets plus jeunes.

Exercice physique et réhabilitation : dans la population générale, des essais contrôlés ont démontré le bénéfice de la rééducation en termes des capacités fonctionnelles, de mortalité ¹⁵⁸, de réduction des lésions d'athérosclérose ¹⁵⁹ et du nombre d'hospitalisations motivées par des événements coronariens ¹⁶⁰. L'impact de la rééducation chez le sujet âgé spécifiquement n'a pas été évalué.

Prise en charge du surpoids : l'obésité est un facteur de risque classique de la coronaropathie y compris chez les sujets âgés ^{161 162}. En cas de dénutrition, l'IMC (index de masse corporelle) ne permet pas de reconnaître l'obésité sarcopénique (obésité avec perte de poids par perte de masse musculaire), particulièrement fréquente chez le sujet âgé. Faute d'étude d'intervention, les modalités diététiques pour diminuer le risque cardiovasculaire des sujets âgés en surpoids ne font pas l'objet de consensus.

Chez le coronarien âgé en surpoids, on peut proposer une réduction modeste (500 à 700 Kcal/jours) des apports énergétiques en maintenant un apport protéique quotidien de 1g/kg/jour, avec comme objectif une perte de poids de 8-10% en 6 mois ¹⁶³. A l'inverse une perte de poids trop importante peut avoir des effets négatifs chez les personnes âgées, en diminuant la masse musculaire et les réserves protéiques.

Contrôle de la pression artérielle : le but à atteindre est une pression artérielle < 140/90 mmHg chez les patients non diabétiques et < 130/80 chez les diabétiques ou les insuffisants rénaux chroniques. Des modifications du mode de vie sont importantes avec de l'exercice physique si c'est possible, une perte de poids et des traitements médicamenteux ^{164 165 166}.

Prise en charge du diabète : un dépistage avec dosage des glycémies doit être réalisé chez tout patient qui présente un SCA. Chez les patients diabétiques, le but à atteindre est une hémoglobine glyquée < 6.5%. Les règles hygiéno-diététiques, une perte de poids chez les obèses et un traitement médicamenteux sont importants. Attention aux hypoglycémies chez le sujet âgé.

Contrôle du Ldl (low density lipoprotein) cholestérol (cible <0.7 g/l) (Cf statines).

II.7 complications :

Dans le registre CRUSADE ³, les patients ≥ 75 ans présentent plus de récurrences que les sujets jeunes <75 ans (4% versus 2.8%).

La même tendance est observée dans le registre GRACE ² où le taux de récurrence de SCA passe de 3 % environ pour les <70 ans à 5% pour les 70-80% et à 8% pour les >80 ans. Les patients âgés et très âgés font plus de

poussée d'insuffisance cardiaque lors de l'hospitalisation que les sujets jeunes : 7% pour les <70 ans, 14% pour les 70-80 ans, 20% pour les > 80 ans². les AVC restent une complication peu fréquente : <1% chez les < 70 ans, 1.5% chez les 70-80 ans et 2% chez les > 80 ans (survenue d'AVC dans les 6 mois suivant le SCA)².

Le taux d'hémorragie grave varie de 1,3 à 7% dans le registre GRACE². Le risque hémorragique est d'autant plus important que le patient est âgé et qu'il bénéficie d'une revascularisation chirurgicale ou par angioplastie. Parmi les patients ≥ 85 ans qui bénéficient d'une angioplastie, 1 sur 5 sera transfusé au cours de l'hospitalisation³. Les facteurs de risque d'hémorragie identifiés sont l'âge, l'insuffisance rénale, l'utilisation d'antiagrégants et d'anticoagulants, la réalisation d'une procédure invasive et la voie d'abord.

PARTIE II : matériel et méthode

I. objectifs de l'étude :

Nous avons voulu évaluer s'il y avait une différence de présentation, de prise en charge et d'évolution chez les sujets âgés présentant un SCA non ST+ par rapport aux plus jeunes.

Nous avons également voulu évaluer le bénéfice d'une prise en charge invasive chez les sujets âgés.

II. population étudiée et définitions :

Notre travail est une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients hospitalisés pour SCA non ST+ associé à une augmentation des troponines en USIC (unité de soins intensifs cardiologique) entre le 01/01/2006 et le 25/07/2007 dans le service du Pr Aliot au CHRU de Nancy Brabois, soit 399 patients.

II.1 critères d'inclusion :

Le diagnostic de **SCA non ST+** était retenu devant une douleur thoracique évocatrice d'au moins 20 minutes avec ou sans modification électrique sur l'ECG. L'élévation des marqueurs sériques de nécrose, et notamment des troponines permettait de retenir le diagnostic d'IDM non ST+.

II.2 critères d'exclusion :

- Les patients qui présentaient un SCA ST+, c'est-à-dire un SCA avec un sus-décalage persistant (> 20 minutes) du segment ST.
- les patients qui présentaient un aspect compatible avec un SCA non ST+ avec élévation des marqueurs sériques de nécrose à l'admission, mais dont l'évolution et les examens complémentaires avaient permis d'exclure une insuffisance coronarienne. On retrouvait les principaux diagnostics différentiels (embolie pulmonaire, myocardite, dissection aortique).
- Les insuffisances coronaires sans majoration des marqueurs sériques de nécrose.

II.3 définitions :

Pour les saignements, la classification retenue était **le score TIMI** :

- **Saignement majeur** : saignement intracérébral ou chute de l'hémoglobine >5 g/dl ou de 15% de l'hématocrite.
- **Saignement mineur** : chute >3 g/dl d'hémoglobine ou $> 10\%$ de l'hématocrite.
- **Saignement minime** : signe clinique ou d'imagerie de saignement avec chute de l'hémoglobine <3 g/dl ou de l'hématocrite $\leq 9\%$.

Nous avons réunis les saignements mineurs et minimes dans une même catégorie afin d'augmenter le nombre d'évènements.

Une AOMI est définie comme un antécédent de revascularisation artérielle des membres inférieurs ou une sténose artérielle en doppler supérieure à 50% sur les axes aorto-iliaques ou des pouls périphériques non perçus aux membres inférieurs sur l'examen d'entrée.

Les patients étaient dit **dépendants** lorsqu'ils ne pouvaient effectuer seuls les activités de la vie quotidienne.

Nous appellerons la population ≥ 75 ans, « population âgée » et la population < 75 ans, « population jeune ».

III. recueil des données cliniques et biologiques :

Les données ont été recueillies à partir du dossier papier et du logiciel DIAMM.

Pour chaque patient, les informations suivantes étaient recueillies :

Dans l'histoire clinique :

- L'âge, le sexe, le poids, la taille.
- Les antécédents de coronaropathie, SCA, angioplastie, pontage, AOMI, AVC, cancer, démence, dépendance, insuffisance rénale, hémorragie.
- Les facteurs de risque cardiovasculaires : tabac, diabète (type 1 ou 2), HTA, dyslipidémie, le BMI (body mass index).
- Le délai d'admission après le début de la douleur.
- Les données ECG.

Les données biologiques : les CPK, CPK-MB, troponines pré et post-coronarographie ; CRP ; hémoglobine, globules blancs, plaquettes pic et nadir ; créatinine et clairance (formule MDRD) ; cholestérol total, HDL et Ldl, glycémie.

IV. recueil des données échographiques :

Chaque patient bénéficiait d'une évaluation échographique de la fonction ventriculaire gauche et recherche d'une valvulopathie à son admission et une deuxième échographie pour ceux qui étaient transférés en secteur de cardiologie.

V. recueil des données de prise en charge thérapeutique, évolution, et score pronostique :

Le score pronostique de **GRACE** a été calculé à l'admission et la sortie de chaque patient.

Les données sur le traitement médicamenteux mis en route à l'hôpital, le type de traitement instauré, la coronarographie et son résultat, la revascularisation et son mode, les complications (hémorragiques, thrombose de stent, IDM post-angioplastie, décès) ont été consignés pour chaque patient.

VI. les techniques d'angiographie :

Pour les coronarographies, la voie d'abord fémorale était la plus souvent utilisée pendant la durée de l'étude.

Une sténose était considérée comme significative si elle réduisait d'au moins 50 % la lumière du vaisseau.

La sévérité de la lésion était analysée par méthode visuelle.

VII. suivi des patients et analyse statistique :

Les patients inclus ont été recontactés par téléphone en avril et mai 2010, et s'ils n'étaient pas joignables, le médecin traitant était contacté, ou le cardiologue des patients. Il y avait 49 « perdus de vue ».

Les informations récoltées concernaient le traitement actuel, si le patient était décédé, la date et la cause du décès, les réhospitalisations pour événement coronarien, les coronarographies et éventuellement revascularisation, et le type de revascularisation, les AVC et la mise en évidence d'une AOMI.

Sur le plan des analyses statistiques, pour la description de l'échantillon, les données sont présentées sous forme de moyennes (écarts-types) pour les variables continues, et sous forme d'effectifs (proportions) pour les variables catégorielles. Les caractéristiques des sujets de moins de 75 ans ont été comparées à celles des sujets âgés de 75 ans et plus par des tests de Student ou de Mann et Whitney pour les variables continues, et par des tests du chi-deux ou de Fisher pour les variables catégorielles.

La recherche de facteurs pronostiques de décès cardiovasculaire, de récurrence d'IDM ou de revascularisation à 30 jours dans les deux groupes d'âge a été effectuée par une régression logistique. Les variables avec un taux de significativité <0.2 en analyse bivariée étaient candidates et entraient dans le modèle multivarié selon une procédure de sélection pas à pas ascendante.

Concernant le suivi au long cours, des analyses de survie ont été réalisées. Les événements considérés étaient le décès d'origine cardiovasculaire pour le 1er critère de jugement et la survenue d'un des 3 événements parmi décès cardiovasculaire, récurrence d'IDM ou revascularisation pour le 2nd critère.

La date de point a été fixée au 30 mai 2010.

En analyse bivariée nous avons utilisé un test du Logrank et un modèle de Cox en analyse multivariée. Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en analyse bivariée ont été candidats dans le modèle multivarié (procédure de sélection pas à pas ascendante). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour chaque modèle.

Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan et Meier.

Le seuil d'interprétation était fixé à 5%. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

PARTIE 3 : résultats

I. descriptif de la population étudiée :

Il y avait au total 399 patients qui ont présenté un SCA non ST+ entre janvier 2006 et juillet 2007 en USIC au CHU de Nancy.

Les patients étaient âgés de 26 à 97 ans, et l'âge moyen était de 64.8 ans, 30.3% étaient ≥ 75 ans, et 70.2% étaient des hommes.

I.1 antécédents:

Les différents antécédents des patients sont exposés dans le tableau 3.

On remarque que les sujets âgés étaient plus souvent hypertendus (76.9 versus 53.6% $p < 0.0001$), avec une tendance à avoir plus d'antécédents coronariens et vasculaires. Il y avait bien plus de patients dépendants (0.7 versus 15.7% $p < 0.0001$).

Il y avait beaucoup plus de patients fumeurs chez les < 75 ans (38.8 versus 8.3% $p < 0.0001$).

Tableau 3 : descriptif des antécédents

	<75 ans 69.7%(n=278) %/ moy (n)	≥75 ans 30.3%(n=121) %/moy (n)	P*	Population totale %/moy (n)
Femme	26.3 (73)	38(46)	0.0183	29.8 (119)
Homme	73.7(205)	62(75)		70.2(280)
BMI	27.6	26.2	0.0075	27.2
Tabac actuel	38.8 (108)	8.3(10)	<0.0001	29.6 (118)
HTA	53.6 (149)	76.9 (93)	<0.0001	60.7 (242)
diabète	26.6 (74)	33.9 (41)	0.14	28.8 (119)
dyslipidémie	50.7 (141)	52.1 (63)	0.81	28.8 (119)
hérédité	23.4 (65)	5.8 (7)	<0.0001	18 (72)
ATCD IDM non ST+	15.1 (42)	22.3 (27)	0.08	18.3 (73)
ATCD IDM ST+	16.9 (47)	21.5 (26)	0.28	17.3 (69)
ATCD ATC	23.7 (66)	21.5 (26)	0.62	23.1 (92)
ATCD PAC	6.1 (17)	18.2 (22)	0.0002	9.8 (39)
AOMI	9.7 (27)	15.7 (19)	0.085	11.5 (46)
ATCD AVC	5 (14)	9.9 (12)	0.0694	6.5 (26)
Clopidogrel au long cours	15.1 (42)	17.4 (21)	0.57	80.5 (321)
ATCD cancer	6.5 (18)	11.6 (14)	0.085	8 (32)
Démence	0.4 (1)	2.5 (3)	0.051	1 (4)
Dépendance	0.7 (2)	15.7 (19)	<0.0001	5.3 (21)

* Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

I.2 données cliniques, biologiques, échocardiographiques

(tableau 4):

Les analyses des données retrouvent une nette différence entre les 2 populations.

Sur les données ECG, les sujets âgés présentaient plus souvent un sous décalage du segment ST.

Sur le plan biologique, il n'y avait pas de différence sur le pic de troponines. Par contre dans la population âgée, la CRP était plus élevée, l'hémoglobine plus basse de façon significative (12.6 versus 13.9% $p<0.0001$), de même que la clairance de la créatinine (calcul MDRD : Modification of Diet. Renal Disease) (57.9 versus 75 $p<0.0001$) avec plus de patients qui présentaient une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$).

La FEVG était plus altérée chez les sujets âgés, avec plus de patients insuffisants cardiaques.

Enfin le score de GRACE était bien plus élevé à l'entrée chez les sujets âgés, avec une moyenne de 157.8 à l'admission (>140 avec un risque de mortalité intrahospitalière $>3\%$) versus 116.9 pour les patients <75 ans (risque moyen avec un risque de mortalité intrahospitalière entre 1 et 3%) ($p<0.0001$).

Tableau 4 : Descriptif des données clinico-biologiques et échographiques

	< 75 ans 69.7 (n=278) %/moy (n)	≥ 75 ans 30.3 (n=121) %/moy (n)	P*	Population totale %/moy (n)
Score de GRACE admission	116.9	157.8	<0.001	129.3
Sus ST transitoire	14.4 (40)	12.4 (15)	0.59	13.2 (55)
Sous décalage ST	20.1 (56)	32.2 (39)	0.0092	23.8 (95)
Onde T négatives	40.6 (113)	34.7 (42)	0.26	38.8 (155)
Sus ST en AVR	2.2 (6)	3.3 (4)	0.5	2.5 (10)
CPK pic	386.9	303.6	0.146	361.6
CPK MB pic	63.8	43	0.047	57.6
troponines	8.2	8	0.9858	8.2
CRP	17.5	25.2	0.0325	19.9
hémoglobine	13.9	12.6	<0.0001	13.3
MDRD (ml/mn/1.73 ²)	75	57.9	<0.0001	69.8
MDRD < 30ml/mn/1.73 ²	3.6 (10)	8.3 (10)	0.0506	5 (20)
FEVG < 40%	9(25)	15.7 (19)	0.0492	11 (44)

*Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

I.3 données de la prise en charge initiale :

La prise en charge initiale consistait soit en un traitement médical d'emblée, soit le patient bénéficiait d'une coronarographie suite à laquelle il était décidé soit un traitement médical, soit une revascularisation (par pontage aortocoronarien ou par angioplastie, ou un traitement combiné).

Pour les traitements médicamenteux intrahospitaliers (tableau 5) :

Les patients en général ont été plus souvent traités par HNF (78.2 % des cas). 93.4% des patients de la population âgée étaient traités par HNF et seulement 5% par HBPM, alors que les patients de la population jeune étaient traités par HBPM dans 28.8% des cas ($p < 0.0001$).

Concernant les traitements antiagrégant plaquettaires, les sujets âgés étaient significativement moins traités que les sujets plus jeunes.

Au total 92.7% des patients ont eu un traitement par aspirine. Chez les sujets âgés 87.6% ont eu de l'aspirine contre 95 % chez les plus jeunes. 80.5% des patients ont eu une charge en clopidogrel Parmi les sujets jeunes 83.1% ont eu une charge en clopidogrel contre 74.4 % chez les patients âgés ($p = 0.0437$).

Il y avait une très nette différence dans l'utilisation des anti GP2B3A en fonction de l'âge. En effet 73.7% des sujets jeunes ont eu des anti GP2B3A contre 38% chez les sujets âgés ($p < 0.0001$).

On remarque également que les IEC étaient moins prescrits dans le groupe des sujets âgés (82.4% versus 70.2 $p = 0.0065$), de même que les statines (96.8% versus 90.4% $p = 0.0138$), alors qu'on avait plus souvent recours aux anti-ischémiques dans ce groupe (dérivés nitrés, trimétazidine).

Les inhibiteurs calciques étaient plus souvent utilisés chez les sujets ≥ 75 ans, ce qui est probablement expliqué par la fréquence plus importante de l'HTA dans ce groupe. Les bêtabloquants étaient aussi souvent prescrits dans les deux groupes.

Les données concernant la prise en charge invasive sont exposées dans le tableau 5.

La prise en charge était globalement invasive, puisque 90.2% des patients ont eu une coronarographie. Si on regarde en fonction de l'âge, 95% des patients <75 ans ont eu une coronarographie contre 79.3 % pour les patients ≥75 ans, cette différence se répercute sur la fréquence des angioplasties (54.3% versus 41.3% $p=0.017$).

L'utilisation des stents actifs était aussi fréquente dans les deux groupes.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la fréquence des PAC malgré le nombre inférieur de coronarographie chez les sujets âgés, cela s'explique par la plus grande fréquence des patients tritronculaires (38.9% versus 24.3% $p=0.0008$) chez les sujets âgés.

La répartition des lésions coronaires en fonction de l'âge est exposée dans les figures 11 et 12.

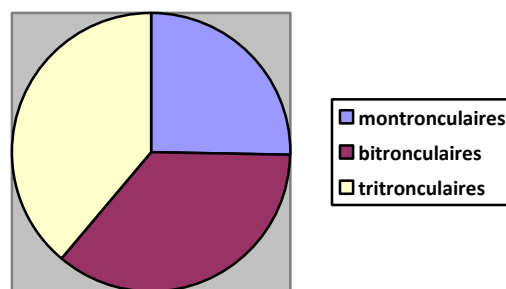


Figure 11: répartition des lésions coronaires ≥ 75 ans

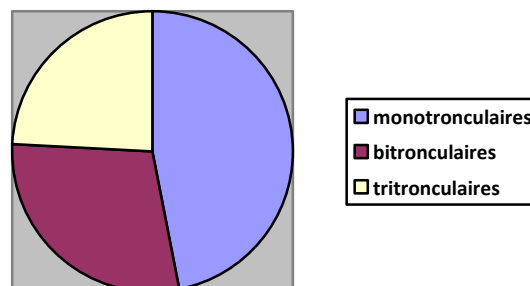


Figure 12: répartition des lésions coronaires < 75 ans

Tableau 5 : descriptif de la prise en charge hospitalière

	< 75 ans 69.7%(n=278)	≥ 75 ans 30.3%(n=121)	P*	Population totale
	% (n)	% (n)		% (n)
HNF	71.6(199)	93.4(113)	<0.0001	78.2(312)
Asprine	95(264)	87.6(106)	0.0452	92.7(370)
Charge en clopidogrel	83.1(231)	74.4(90)	0.0437	80.5(321)
Anti GP2B3A	73.7(205)	38(46)	<0.0001	62.9(249)
bétabloquant	80.2(223)	77.7(94)	0.57	79.4(317)
IEC	82.4 (229)	70.2(85)	0.007	78.7(314)
ARA2	3.2(9)	4.1(5)	0.66	3.5 (1.4)
statines	96.8(269)	90.9(110)	0.0138	95(379)
fibrates	0	1(0.8)	0.129	0.3(1)
Inhibiteur calcique	15.8(44)	25.6(31)	0.021	18.8(75)
Coro diagnostique	95(264)	79.3(96)	<0.0001	90.2(360)
Angioplastie seule	54.3(151)	41.3(50)	0.017	50.4(201)
PAC	19.8(55)	22.3(27)	0.565	20.6(82)
Traitement combiné	1.4(4)	1.7(2)	0.872	1.5(6)
Lésions tritrunculaires	24.3(61)	38.9(37)	0.0007	28.3(98)
Pose de stent	51.8(144)	38(46)	0.0113	47.6(190)
Pose de stent actif	10.4(29)	10.7(13)	0.926	10.5(42)

*Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

I.4 Description de l'évolution dans les 30 jours :

Les données de l'évolution à 30 jours sont exposées dans le tableau 6.

Au niveau des complications hémorragiques, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes hormis pour les transfusions qui sont plus importantes chez les sujets âgés, en rapport avec l'hémoglobine plus basse chez les sujets âgés à l'admission.

A 30 jours il n'y avait pas de différence significative concernant les récurrences d'IDM ou les revascularisations, par contre il y avait nettement plus de décès (d'origine cardiovasculaire et non cardiovasculaire) dans la population âgée (10.7 versus 1.4% $p<0.0001$) et également de décès d'origine cardiovasculaire (7.4 versus 0.4% $p<0.0001$).

Tableau 6 : Descriptif de l'évolution à 30 jours

	<75 ans 69.7%(n=278) % (n)	≥ 75 ans 30.3%(n=121) % (n)	P*	Population totale % (n)
IDM	4.3(12)	8.3(10)	0.112	5.5(22)
revascularisation	3.6(10)	1.7(2)	0.3	3(12)
Décès	1.4(4)	10.7(13)	<0.0001	4.3(17)
Décès cardiovasculaire (CV)	0.4(1)	7.4(9)	<0.0001	2.5(10)
Décès, IDM	5(14)	17.4(21)	<0.0001	8.2(34)
Décès CV, IDM, revascularisation	5.8(16)	17.4(21)	<0.0001	8.2(34)
Saignements mineur, minime	6.88(19)	7.5(9)	0.91	7(28)
Saignement majeur	0.7(2)	2.5(3)	0.146	1.3(5)
transfusion	2.2(6)	7.4(9)	0.011	3.8(15)

*Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

I.5 descriptif de l'évolution des patients sur la totalité de l'étude:

Les patients ont été suivis jusqu'en mai 2010, il y avait 49 perdus de vue.

Les données sur les évènements totaux sont exposées dans le tableau 7.

La mortalité toute cause confondue était bien plus importante chez les sujets âgés (37.2 versus 11.5% $p<0.0001$). Il en était de même pour la mortalité d'origine cardiovasculaire (22.9 versus 7.9% $p<0.0001$).

Pour le critère composite, 38% des sujets ≥ 75 ans ont présentés un évènement cardiovasculaire contre 21.9 % pour les sujets jeunes ($p<0.001$).

Tableau 7 : descriptif de l'évolution sur la totalité de l'étude

	<75 ans 69.7%(n=278)		≥ 75 ans 30.3%(121)		P*	Population totale	
	%	(n)	%	(n)		%	(n)
décès cardiovasculaire	7.9	(22)	22.3	(27)	<0.0001	12.3	(49)
Décès non cardiaque	4	(11)	12.4	(15)	0.0017	6.5	(26)
décès	11.5	(32)	37.2	(45)	<0.0001	19.3	(77)
IDM	18.7	(52)	25.6	(31)	0.056	20.8	(83)
Décès, IDM	24.1	(67)	47.1	(57)	<0.0001	31.1	(124)
revascularisation	12.9	(36)	9.9	(12)	0.39	12	(48)
Décès CV, IDM, revascularisation	21.9	(61)	38	(46)	0.0009	26.8	(107)
Patients pontés	21.2	(59)	24	(29)	0.54	22.1	(88)

*Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

Les données sur les traitements médicamenteux au terme du suivi sont exposées dans le tableau 8.

Les perdus de vue ainsi que les patients décédés n'ont pas été comptabilisés. Il restait 299 patients.

Les données de ce tableau et de la figure 13 mettent en évidence que les patients âgés avaient de façon significative moins souvent un traitement par antiagrégant plaquettaire, IEC, bêtabloquants et statines (BASI), mais par contre ils avaient plus souvent des inhibiteurs calciques et de dérivés nitrés.

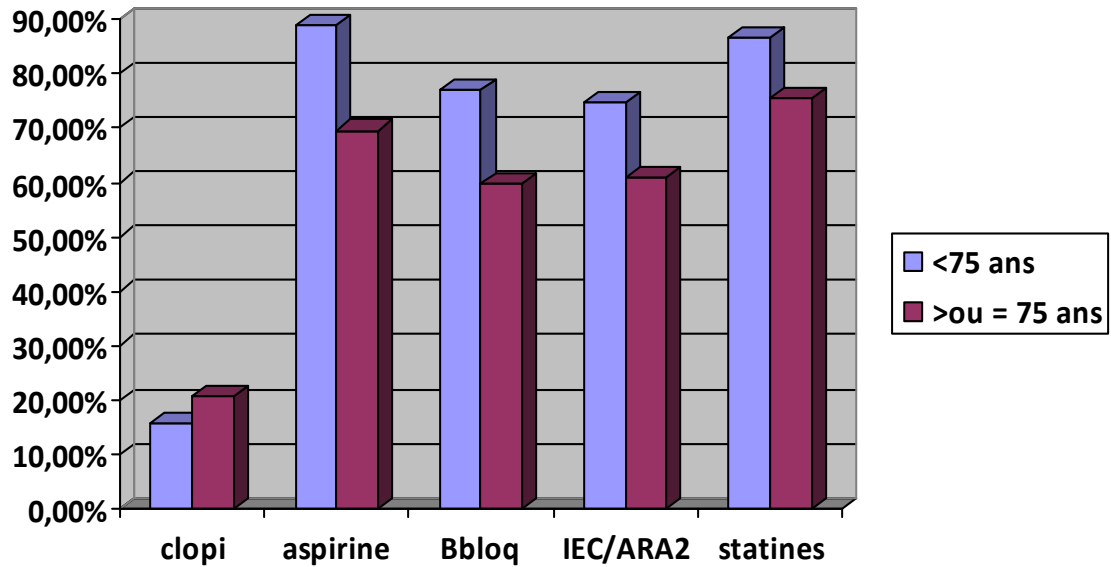


Figure13 : comparaison entre les 2 groupes du traitement BASI au long cours.

Tableau 8 : descriptif du traitement à la fin du suivi

	<75 ans 72.6%(n=217)	≥ 75 ans 27.4%(n=82)	P*	Population totale
aspirine	88.5(192)	69.5(57)	<0.0001	83.3(149)
clopidogrel	15.7(34)	20.7(17)	0.299	17.1(51)
IEC/ARA2	74.7(162)	61(50)	0.021	70.9(212)
bétabloquant	77(167)	59.8(49)	0.003	68.9(206)
Inhibiteur calcique	9.7(21)	20.7(17)	0.01	12.7(38)
Dérivés nitrés	12.4(27)	20.7(17)	0.007	14(42)
statines	86.6(188)	75.6(62)	0.023	83.6(250)
vastarel	6.9(15)	11(9)	0.25	8(24)

*Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

II. analyse des facteurs associés aux évènements cardiovasculaires :

II.1 analyse des facteurs associés aux décès cardiovasculaires à 30 jours :

Les facteurs associés aux décès cardiovasculaires en analyse mono et multivariée sont exposés dans le tableau 9.

L'âge ressortait de façon significative en analyse multivariée associé au décès cardiovasculaire. Mais le facteur associé le plus puissant était la présence d'un sus décalage du segment ST en AVR à l'admission.
Une charge en clopidogrel ressortait comme un facteur protecteur.

Tableau 9 analyse multivariée des facteurs associés au décès cardiaque à 30 jours

caractéristiques	Régression bivariée	Régression multivariée**
≥ 75 ans	OR=2.86 IC* [1.41-5.83] p=0.004	OR=2.43 IC [1.14-5.19] p=0.0215
Femme	OR=1.51 IC [0.73-3.13] p=0.27	
Clopidogrel au long cours	OR=3.9 IC [1.84-0.28] p=0.0008	
Tabac actuel	OR=0.48 IC [0.19-1.2] p=0.0954	
diabète	OR=2.09 IC [1.02-4.28] p=0.047	
ATCD IDM non ST+	OR=2.16 IC [0.98-4.16] p=0.067	
ATCD ATC	OR=2.24 IC [1.07-4.67] p=0.0373	
Dépendance	OR=5 IC [1.8-13.9] p=0.0055	
Score de Grace admission	OR=1.01 IC [1-1.02] p=0.0047	
Sus ST en AVR	OR=4.95 IC [1.22-20.1] p=0.0466	OR=9.52 IC [1.88-48.16] p=0.0064
CPK	OR=1 IC [1-1.2] p=0.0632	
Hémoglobine	OR=0.75 IC [0.61-0.93] p=0.0089	
Troponines	OR=0.97 IC [0.93-1.01] p=0.0901	OR=0.96 IC [0.91-1.01] p=0.1038
CRP	OR=1.01 IC [1-1.02] p=0.035	OR=1.01 IC [1-1.02] p=0.1098
MDRD≥30ml/min/1.73²	OR=0.2 IC [0.08-0.73] p=0.023	
FEVG≥40%	OR=2.78 IC [1.19-6.69] p=0.029	OR=2 IC [0.77-5] p=0.1579
Charge clopidogrel	OR=0.17 IC [0.08-0.36] p<0.0001	OR=0.21 IC [0.1-0.45] p<0.0001
antiGP2B3A	OR=0.38 IC [0.18-0.77] p=0.0072	

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure IC à 95%

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié (n= 345).

II.2 analyse des facteurs associés au critère composite (décès cardiovasculaire, IDM et revascularisation) à 30 jours :

Ce tableau met en évidence le poids de l'âge sur les événements cardiovasculaires, puisque c'était le seul facteur qui ressortait de façon significative en analyse multivariée (tableau 10) (OR=11.3 IC [1.25-100] p=0.038).

Tableau 10 analyse multivariée des facteurs associés au critère composite à 30 jours (décès CV, IDM, revascularisation)

caractéristique	Régression bivariée	Régression multivariée**
≥75 ans	OR=22.26 IC* [2.79-177] p<0.001	OR=11.2 IC [1.25-100] p=0.038
Femme	OR=1.01 IC [0.29-3.97] p=0.990	
Clopidogrel au long cours	OR=3.73 IC [1.02-13.62] p=0.06	OR=3.94 IC [0.79-19.51] p=0.93
BMI	OR=0.89 IC [0.76-1.04] p=0.11	
Tabac actuel	OR=0.26 IC [0.03-2.06] p=0.13	
Diabète	OR=2.54 IC [0.72-8.93] p=0.153	
Dépendance	OR=8.83 IC [2.11-37.02] p=0.01	
Score de GRACE admission	OR=1.02 IC [1.01-1.04] p=0.004	
CRP	OR=1.02 IC [1-1.03] p=0.02	
Hémoglobine	OR=0.56 IC [0.37-0.82] p=0.002	OR=0.68 IC [0.4-1.17] p=0.17
MDRD≥40ml/min/1.73 ²	OR=0.19 IC [0.04-0.98] p=0.09	
FEVG ≥40%	OR=2.13 IC [1.56-20] p=0.02	
Lésion tritronculaire	OR=3.48 IC [0.76-15.82] p=0.11	

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié (n= 345).

II.3 analyse des facteurs associés au décès cardiovasculaire sur la totalité de l'étude :

Les données concernant l'analyse multivariée des facteurs associés au décès cardiovasculaire sont exposées dans le tableau 11.

L'âge ne ressortait pas de façon significative.

Des lésions tritronculaires à la coronarographie et une hémoglobine diminuée étaient de puissants facteurs associés à la mortalité cardiovasculaire, de même que la présence d'un diabète.

Tableau 11 analyse multivariée des facteurs associés au décès cardiovasculaire au total

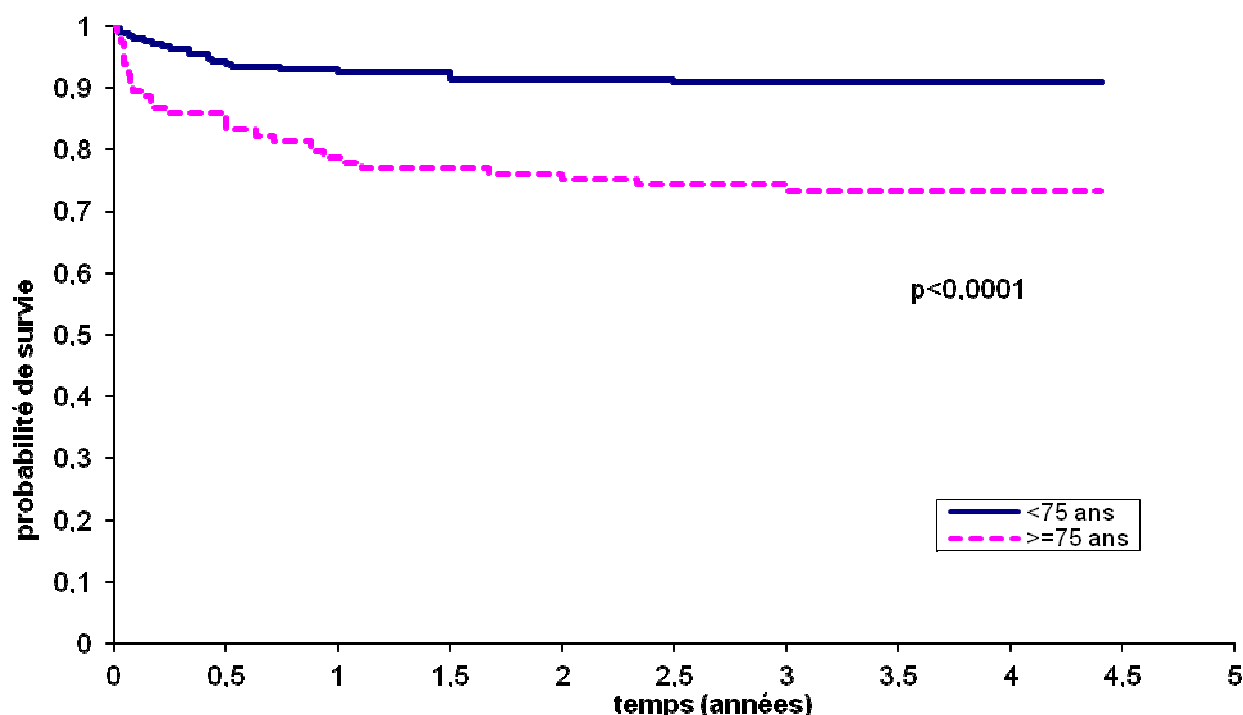
Caractéristique	Analyse multivariée**
Age ≥ 75 ans	HR=1.69 IC* [0.77-3.7] p=0.19
Diabète	HR=1.42 IC [1.13-4.76] p=0.02
ATCD AVC	HR=2.22 IC [0.92-5.26] p=0.08
Clopidogrel au long cours	HR=1.85 IC [0.87-4] p=0.11
Score de GRACE admission	HR=1.01 IC [1-1.02] p=0.15
CRP	HR=0.99 IC [0.98-1] p=0.049
Hémoglobine	HR=0.55 IC [0.43-0.72] p<0.001
Lésion tritronculaire	HR=3.23 IC [1.59-6.67] p=0.001

* IC : Intervalle de confiance à 95%

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié.

HR=Hazard Ratio.

Une courbe de survie de Kaplan et Meier pour le décès d'origine cardiovasculaire a été réalisée en fonction de l'âge (figure 14). La mortalité était nettement plus importante chez les sujets âgés (26.7% versus 9.1% à la fin de l'étude) de façon significative. Les décès sont survenus surtout la première année.



Survie	Age < 75 ans	Age ≥ 75 ans
	(n=278)	(n=121)
Censures	256	91
Survie à 1 an (%)	92.6	78.7
Survie à 2 ans (%)	91.2	76
Survie à 3 ans (%)	90.9	73.3
Survie à 4 ans (%)	90.9	73.3

Figure 14. Courbe de survie de Kaplan et Meier pour le décès cardiovasculaire en fonction de l'âge.

II.4 analyse des facteurs associés au critère composite sur la totalité de l'étude :

En analysant le tableau 12, on voit que l'âge était significativement associé à la survenue du critère composite. Il y avait d'autres facteurs plus puissants associés au critère composite tels que la présence d'une autre atteinte vasculaire (antécédent d'AVC et AOMI) et des lésions tritronculaires à la coronarographie. Le diabète favorisait la survenue d'un évènement cardiovasculaire sans que ce soit significatif.

La charge en clopidogrel était un facteur protecteur.

Tableau 12 : analyse multivariée des facteurs associés au critère composite

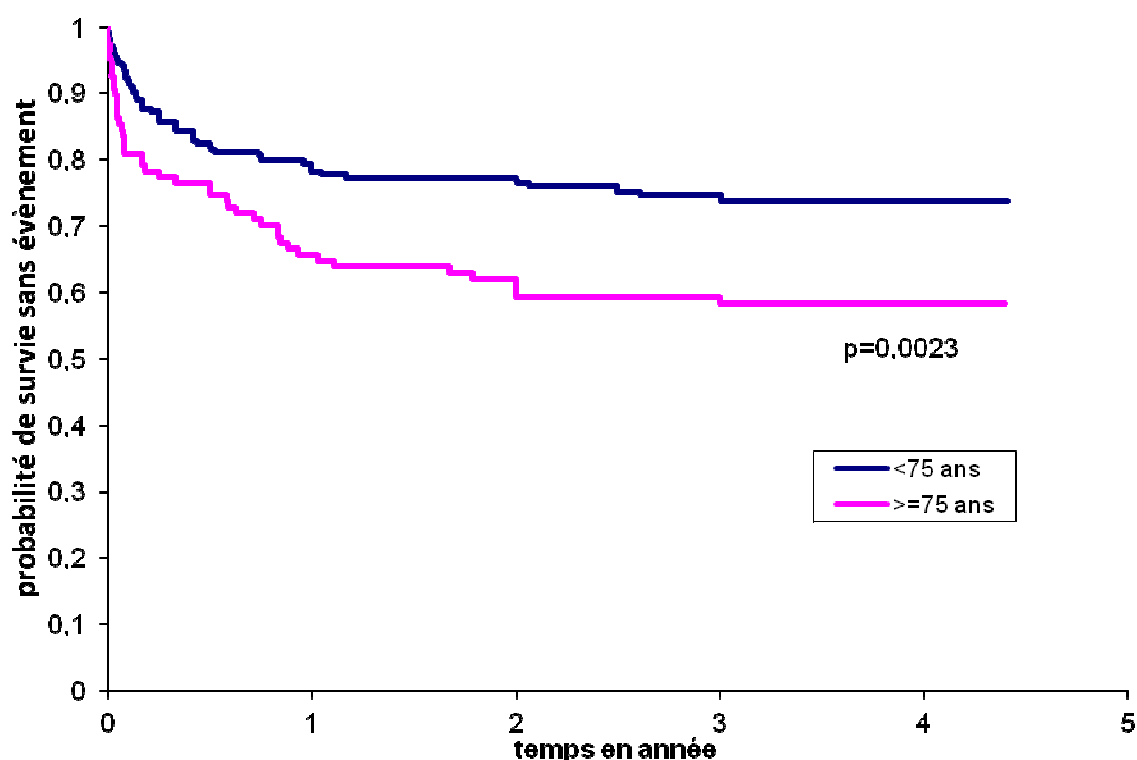
caractéristique	Analyse multivariée
Age ≥ 75 ans	HR=1.61 IC [1.04-2.44] p=0.03
Diabète	HR=1.49 IC [0.96-2.33] p=0.08
AOMI	HR=1.75 IC [1.02-3.03] p=0.04
ATCD d'AVC	HR=2.7 IC [1.42-5.26] p=0.002
Charge en clopidogrel	HR=0.4 IC [0.25-0.62] p=0.0001
Lésion tritronculaire	HR=1.82 IC [1.18-2.78] p=0.008

* IC : Intervalle de confiance à 95%

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié.

HR=Hazard Ratio.

La courbe de survie de Kaplan et Meier pour le critère composite en fonction de l'âge (figure 15) retrouve une différence significative avec plus d'évènements chez les patients ≥ 75 ans. A un an 34.3% des sujets ≥ 75 ans ont eu un évènement cardiovasculaire contre 21.8% chez les < 75 ans. A la fin de l'étude presque la moitié (41.6%) des patients âgés ont eu un évènement cardiovasculaire contre 26.1% chez les sujets jeunes.



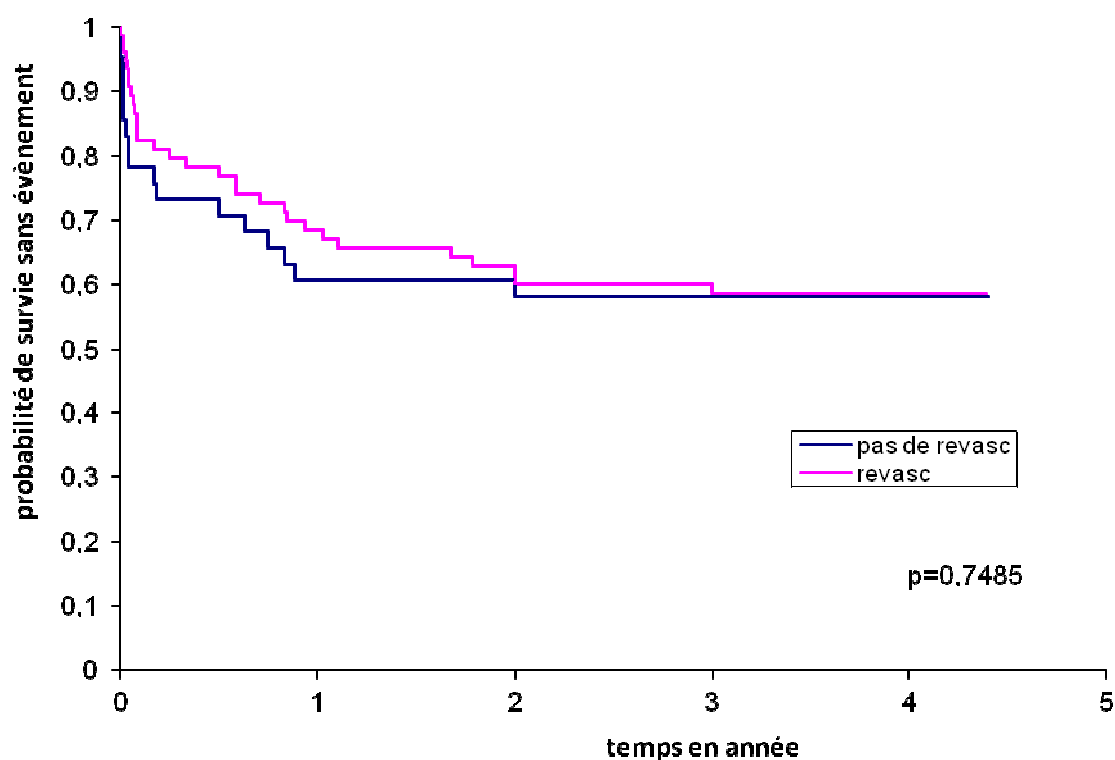
Survie	Age < 75 ans	Age ≥ 75 ans
	(n=278)	(n=121)
Censure	214	74
Survie sans évènement à 1 an (%)	78.2	65.7
Survie sans évènement à 2 ans (%)	76.9	59.4
Survie sans évènement à 3 ans (%)	74.8	58.4
Survie sans évènement à 4 ans (%)	73.9	58.4

Figure 15. Courbe de survie de Kaplan et Meier pour le critère composite en fonction de l'âge.

III. analyse en sous-groupe des patients ≥ 75 ans selon la prise en charge :

Nous avons comparé l'évolution des patients ≥ 75 ans en fonction de leur prise en charge, soit un traitement médical, soit une revascularisation. La revascularisation incluait un traitement par angioplastie, ou un traitement par PAC ou encore un traitement combiné.

Une courbe de survie de Kaplan et Meier a été réalisée pour le critère composite pour les patients revascularisés et ceux non revascularisés (figure 16). On remarque qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes. Il semble y avoir un effet bénéfique la 1ere année (39.3% d'évènement chez les non revascularisés contre 31.5% chez les revascularisés), puis ce bénéfice s'estompe et les 2 courbes se rejoignent à partir de la 2eme année (41.9% d'évènement dans le groupe non revascularisé contre 41.5% dans le groupe revascularisé).



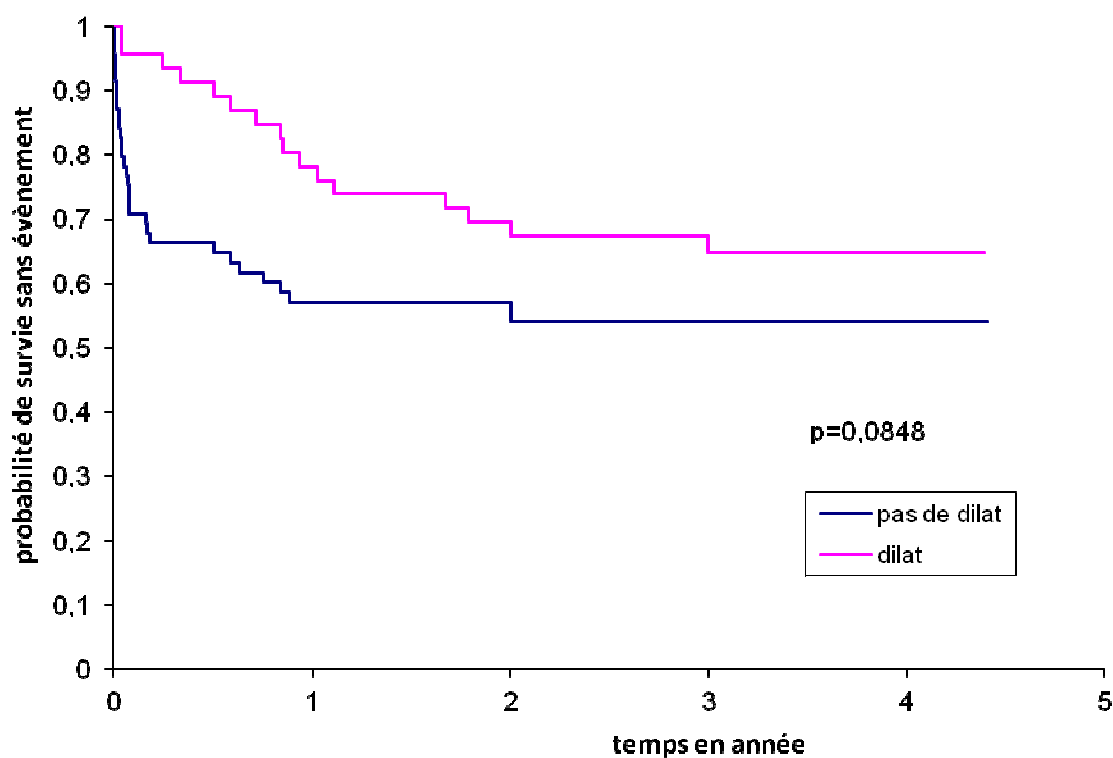
Survie	Non revascularisés	revascularisés
	(n=79)	(n=42)
Censure	49	25
Survie sans évènement à 1 an	60.7	68.5
Survie sans évènement à 2 ans	58.1	60.1
Survie sans évènement à 3 ans	58.1	58.5
Survie sans évènement à 4 ans	58.1	58.5

Figure 16. Courbe de survie de Kaplan et Meier chez les sujets ≥ 75 ans en fonction de la revascularisation.

Etant donné la mortalité due au PAC nous avons évalué l'effet du traitement par angioplastie sur la survenue des évènements cardiovasculaires chez les ≥ 75 ans en comparant aux patients qui n'ont pas eu d'angioplastie (figure 17).

On met en évidence un effet bénéfique de l'angioplastie mais non significatif ($p=0.085$) sur l'ensemble de l'étude. La 1ere année 42.9% des patients qui n'ont pas eu d'angioplastie ont eu un évènement cardiovasculaire contre 21.7% chez ceux qui ont eu une angioplastie (soit environ 2 fois moins d'évènements). Puis le chiffre est resté à peu près stable jusqu'à la 4eme

année (46%) pour les patients non traités par angioplastie, alors qu'il y a eu une augmentation à 35.1% pour les patients traités par angioplastie.



Survie sans évènement	Pas d'angioplastie	angioplastie
	(n=71)	(n=50)
Censure	40	34
Survie sans évènement à 1 an (%)	57.1	78.3
Survie sans évènement à 2 ans (%)	54	67.4
Survie sans évènement à 3 ans (%)	54	64.9
Survie sans évènement à 4 ans (%)	54	64.9

Figure 17. Courbe de survie de Kaplan et Meier chez les sujets ≥ 75 ans en fonction du traitement par angioplastie.

PARTIE IV : discussion

Notre étude sur le SCA non ST+ a comparé les sujets âgés avec les sujets plus jeunes et suggère que :

- Les sujets âgés sont des patients à plus haut risque et présentent plus de co-morbidités.
- La prise en charge invasive et médicamenteuse est différente en fonction de l'âge.
- L'âge est un facteur pronostique indépendant important.
- La prise en charge invasive par angioplastie tend vers le bénéfice chez les sujets âgés.

I. définition du sujet âgé :

C'est une définition imprécise. Pour l'OMS, un sujet est âgé à partir de 65 ans. Les gériatres américains définissent les « young-old » entre 65 et 74 ans, les « middle-old » entre 75 et 84 ans et les « old-old » à partir de 85 ans. D'autres définitions retiennent l'âge de 75 ans, qui est l'âge retenu pour le calcul des taux d'équipement et de services destinés aux personnes âgées. Nous avons choisie arbitrairement l'âge de 75 ans pour notre étude qui est l'âge le plus souvent rencontré dans les études, bien qu'il soit préférable pour prendre en charge un sujet âgé de regarder l'âge physiologique, en tenant compte des co-morbidités, de l'état général physique et psychique, et du degré d'autonomie.

II. les sujets âgés : des sujets à haut risque avec plus de co-morbidités :

L'âge est déjà en soit un important facteur de risque cardiovasculaire indépendant, mais de plus, plusieurs facteurs de risque indépendants de mortalité et d'évènement cardiovasculaire sont associés significativement à l'âge, ce qui en fait une population à haut risque.

Des antécédents plus importants :

Nous retrouvons dans notre étude une incidence d'HTA bien plus importante chez les sujets âgés. On sait que l'HTA est associée à une augmentation des décès de maladies vasculaires, en particulier les AVC, mais également les coronaropathies, avec une augmentation de ces taux avec l'âge ¹⁶⁷.

Il est également décrit dans la littérature une augmentation linéaire des patients hypertendus avec l'âge ⁶.

Concernant les autres facteurs de risque cardiovasculaires, le tabac et le surpoids étaient retrouvés plus fréquemment dans notre étude chez les plus jeunes comme décrit dans la littérature ¹, il n'y avait pas de différence significative pour le diabète. On constate dans les différents registres que les sujets âgés présentent moins de facteurs de risque cardiovasculaire que les sujets plus jeunes ⁴ (figure 3, partie 1).

Le vieillissement artériel touche toutes les artères de l'organisme, il est fréquent de voir des patients âgés polyartériels. Les sujets âgés de notre étude avaient tendance à avoir plus souvent des antécédents de maladies vasculaires (AVC 9.9% versus 5 p=0.069, et AOMI 15.7 versus 9.7 p=0.085) et coronariennes (antécédents de PAC, SCA). Dans la littérature les antécédents d'AVC sont également fréquents, le taux s'élève à 17 % chez les patients âgés hospitalisés pour un SCA ce qui souligne l'importance de l'association SCA-AVC (ischémique le plus souvent) ⁴, et 35% des patients >75 ans ont déjà présenté un IDM ⁴.

Les patients âgés étaient plus souvent dépendants, grabataires et déments, ce qui est fréquemment un motif de traitement médical d'emblée. Les patients déments ne représentaient que 2.5 % des sujets âgés ce qui prouve un biais de recrutement dans notre étude. Les patients grabataires et déments étaient plus souvent hospitalisés en service de gériatrie ou médecine polyvalente.

Une pathologie coronaire plus grave avec plus de co-morbidités :

A la présentation, les sujets âgés présentaient significativement plus de signes de gravité.

Tout d'abord sur l'ECG où on retrouvait dans 32 % des cas un sous décalage du segment ST contre 20% chez les plus jeunes ($p=0.009$). Il est décrit qu'un sous décalage >1 millimètre est associé à un taux de décès ou d'infarctus du myocarde de 11% à un an ³⁰.

L'hémoglobine était globalement plus basse dans le groupe ≥ 75 ans, ce qui met un frein supplémentaire à la prescription de traitements qui peuvent entraîner des saignements. Une anémie chez les patients qui présentent un SCA est un facteur de mauvais pronostic (augmentation des décès d'origine cardiovasculaire, IDM, et récurrence d'ischémie) ¹⁶⁸.

Il y avait plus d'insuffisants rénaux dans le groupe ≥ 75 ans, la fonction rénale de base était souvent altérée avec une clairance de la créatinine (MDRD) en moyenne à 57.8ml/min/1.73² et 8.3% d'entre eux présentaient une insuffisance rénale sévère. Deux formules sont utilisables pour le calcul de la clairance de la créatinine, la formule de Cockcroft et Gault ¹⁶⁹ et la formule MDRD ¹⁷⁰. Nous avons choisi la formule MDRD pour notre étude car la formule de Cockcroft et Gault sous estime la fonction rénale du sujet âgé, la formule MDRD ne prend pas en compte le poids et elle est indexée à une surface corporelle.

On sait que la prévalence de l'insuffisance rénale augmente régulièrement avec l'âge. Dans le registre GRACE une insuffisance rénale sévère était retrouvée chez 7 à 11% des patients ². L'insuffisance rénale du coronarien âgé est un facteur limitant de sa prise en charge à plusieurs niveaux. La coronarographie et les éventuelles angioplasties avec des injections d'iode risquent d'aggraver cette insuffisance rénale et de précipiter le patient en dialyse. Certains traitements ayant prouvé leur efficacité dans le SCA sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (fondaparinux, HPBM, certains anti GP2B3A).

Une insuffisance rénale chronique chez les patients qui présentent un SCA non ST+ est associée à un mauvais pronostic, et c'est un facteur prédictif indépendant de mortalité à court et à long terme et également de saignement majeur ¹⁷¹.

Les sujets âgés de notre étude présentaient également plus souvent une dysfonction ventriculaire gauche (15.7% contre 9% chez les <75 ans $p=0.049$). Il est décrit que la dysfonction ventriculaire gauche et l'insuffisance cardiaque sont plus fréquentes chez les sujets âgés et sont des facteurs indépendants de mauvais pronostic ¹⁷².

Le score de GRACE permet de mettre en évidence le risque de mortalité des patients hospitalisés pour SCA. C'est le score qui permet la stratification du risque la plus précise, il se calcule à l'admission et à la sortie. Cependant la difficulté du calcul fait qu'il est nécessaire de posséder un logiciel pour le

calcul. Il intègre différents paramètres cliniques, ECG, biologiques ⁴⁵ (tableau 1, figure 6). Le score de GRACE a été calculé pour chaque patient à l'entrée et à la sortie. Dans notre étude chez les ≥ 75 ans le score de GRACE à l'admission était en moyenne à 157.8, ce qui correspond à la catégorie des patients à haut risque de mortalité intra-hospitalière ($>3\%$ de mortalité intra-hospitalière). Les patients < 75 ans avaient un score moyen de 116.9, ce qui correspond à un risque moyen de mortalité intra-hospitalière (entre 1 et 3%).

La différence significative entre ces 2 populations illustre bien la fragilité de la population âgée.

Chez les patients qui ont eu une coronarographie, les lésions coronariennes étaient plus complexes chez les sujets âgés, avec des artères plus calcifiées et donc des procédures de revascularisation bien plus à risque. En effet 38.9% des patients ≥ 75 ans avaient des lésions tritronculaires contre 24.1% chez les autres patients (figures 11 et 12).

La population âgée de notre étude était bien une population à haut risque ce qui correspond à ce qui est déjà décrit dans la littérature. La prise en charge thérapeutique s'est avérée souvent complexe du fait des co-morbidités qui posaient problème pour les traitements malgré des tableaux plus graves.

III. différence de prise en charge chez les sujets âgés :

Il n'est pas aisé d'appliquer la médecine fondée sur les preuves chez les sujets âgés car la population des essais cliniques est différente de la population dans la réalité quotidienne. Les sujets âgés sont souvent exclus des essais cliniques, ils représentent moins de 20% de la population dans les études⁴, alors qu'ils représentent environ 37% de la population des registres GRACE, NMRI et CRUSADE⁴ (figure 5) et 27-34% des registres européens¹. Et les sujets âgés inclus dans les essais cliniques ont moins de comorbidités que dans les registres avec une fonction rénale meilleurs¹⁶ (figure 5).

Nous avons comparé la prise en charge des sujets ≥ 75 ans avec celle des sujets < 75 ans sur notre registre afin de voir si comme il est décrit dans la littérature, il y avait une différence de prise en charge.

Avec l'âge qui avance, les contre-indications aux traitements précoces et à la sortie de l'hôpital augmentent entraînant une diminution de leur prescription³.

Pour le traitement anticoagulant, les patients avaient plus souvent de l'HNF. Chez les sujets plus jeunes 28.8% étaient traités par HBPM contre 5% chez les ≥ 75 ans en rapport avec le nombre plus grand d'insuffisance rénale avec un risque de saignement augmenté.

Pour les traitements antiagrégants plaquettaires, les sujets < 75 ans avaient significativement plus souvent un traitement par aspirine (95 versus 87 %), une charge en clopidogrel (83.1 versus 74.4%) et un anti-gp2b3a (73.7 versus 38%). Malgré l'efficacité prouvée de ces traitements chez les patients à haut risque^{116 118 120 122} présentant un SCA non ST+ leur prescription diminuait avec l'âge tout comme ce qui était observé dans les registres GRACE et CRUSADE⁴. Cette différence de prescription était en partie expliquée par une diminution du traitement invasif chez les sujets âgés et le risque hémorragique.

Néanmoins malgré la différence entre les 2 populations dans notre étude, la prescription de clopidogrel était supérieure à celle décrite dans ces 2 registres (registre GRACE 52% chez les < 65 ans et 30% chez les > 84 ans ; registre CRUSADE 45% pour les < 65 ans et 30% pour les > 85 ans).

La figure 18 met bien en évidence la décroissance de prescription des traitements médicamenteux en phase aigue avec l'augmentation de l'âge (selon le registre CRUSADE).

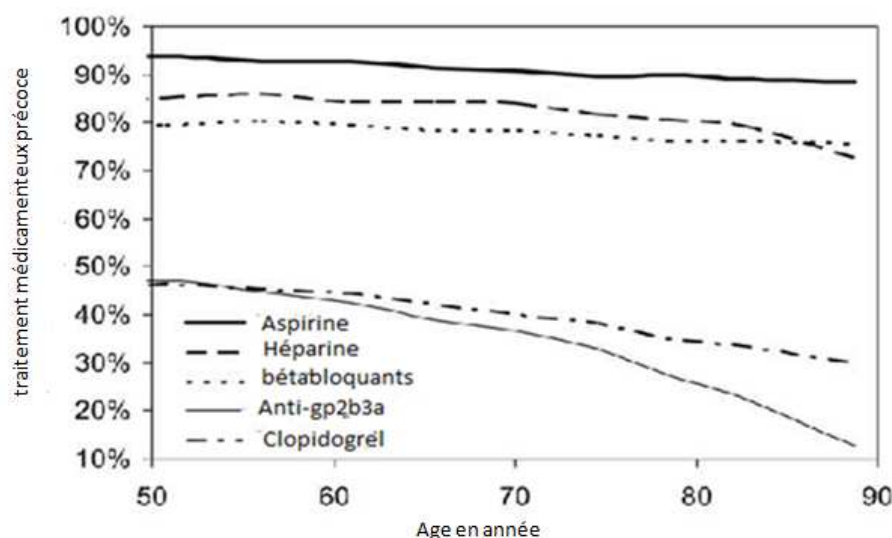


Figure 18 : prescription dans les premières 24h en fonction de l'âge dans le registre CRUSADE³ chez les patients présentant un SCA non ST+

Les sujets âgés ont en général une prise en charge beaucoup moins invasive que les sujets plus jeunes alors que les résultats des études suggèrent que le bénéfice d'une stratégie invasive est principalement observé à 65 ans¹⁷³. Dans un sous-groupe de l'étude TACTICS-TIMI 18, les patients de 75 ans tiraient le plus important bénéfice absolu et relatif d'une stratégie invasive au prix d'une augmentation des saignements majeurs et des besoins transfusionnels¹⁷⁴. Ces résultats étaient confirmés par une méta-analyse récente⁵⁹. La figure 17 qui illustre le nombre de coronarographie, d'angioplastie et de PAC en fonction de l'âge dans le registre CRUSADE met bien en évidence la diminution rapide de la prise en charge invasive chez les sujets âgés.

La prise en charge dans le service était plutôt globalement invasive puisque 90% des patients ont eu une coronarographie. Il y avait une disparité en fonction de l'âge (95 versus 79.3% chez les ≥ 75 ans). Même si les sujets âgés avaient moins souvent une coronarographie que les plus jeunes, le taux de coronarographie était important et bien supérieur à celui des grands registres (50% chez les > 65 ans dans le registre CRUSADE³ (figure 19), 43% entre 65 et 74 ans et 20.3% chez les ≥ 75 ans dans le registre GRACE⁸⁶). Cette disparité s'explique par la fonction rénale plus altérée chez les sujets âgés avec notamment plus d'insuffisances rénales sévères et donc un risque de précipiter les patients en dialyse. Il y a également un plus grand risque de complications hémorragiques^{2 3} dans la population âgée.

Dans notre registre, les sujets âgés étaient moins souvent revascularisés par angioplastie (41.3 versus 54.3%). Il n'y avait pas de différence significative

pour les PAC ce qui est expliqué par le nombre plus important de patients tritronculaires chez les sujets âgés et les lésions plus complexes.

Dans le registre GRACE, le nombre d'angioplastie diminuait également avec l'âge (38% des patients < 70 ans, 28% entre 70 et 80 ans et 18% pour les > 80 ans)², tout comme dans le registre CRUSADE (figure 19).

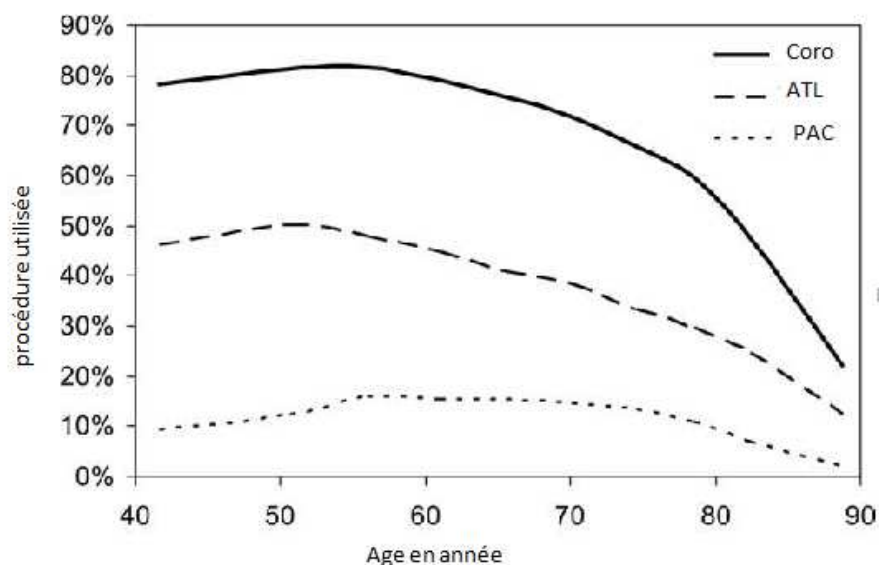


Figure 19 : traitement invasif en fonction de l'âge dans le registre CRUSADE³ chez les patients présentant un SCA non ST+.

Concernant les traitements à la sortie de l'hôpital, les patients étaient plutôt bien traités. Il n'y avait pas de différence en fonction de l'âge pour les bêtabloquants. Pour les statines, 90% des sujets ≥ 75 ans en avaient à la sortie (contre 96 % chez les sujets <75 ans), 70.2% avaient des IEC et 4.2% des ARA2, 87.6 % avaient de l'aspirine (versus 95%).

Il y avait une moindre prescription du classique traitement BASI (bêtabloquant, antiagrégants plaquettaires, IEC et statines) chez les sujets âgés, mais le pourcentage de patients traités restait important. Dans le registre CRUSADE, il n'y avait également pas de différence de prescription sur les bêtabloquants, il n'y en avait pas non plus sur les IEC mais seulement 60 % des patients en moyenne en avaient à la sortie. Il y avait une diminution importante de prescription des statines avec l'âge non retrouvée dans notre registre (75.6% pour les patients 75-84 ans et 65.2% chez les patients > 84 ans)³.

A la fin du suivi, la différence entre les 2 groupes d'âge pour les traitements médicamenteux s'était légèrement creusée, mais le pourcentage de prescription restait élevé dans les deux groupes.

Au total, la prise en charge des sujets âgés dans le service était plutôt invasive comparée aux données de la littérature. La disparité de prise en charge en fonction de l'âge, malgré une population âgée plus à risque avec souvent une pathologie coronarienne plus lourde est expliquée par la fragilité de cette population avec de nombreuses co-morbidités et contre-indication entraînant un risque bien plus important de complications.

IV. facteurs pronostiques du SCA non ST+ :

L'âge est un puissant facteur de risque indépendant de mortalité et d'évènement cardiovasculaire après un SCA non ST+ (et également pour toutes les formes de SCA) ¹. C'était le facteur indépendant le plus puissant pour les patients de l'étude PURSUIT pour le décès et le critère composite décès et IDM⁴⁹.

L'âge était également un facteur pronostique indépendant dans notre étude. Sur les courbes de Kaplan et Meier il était associé significativement au décès cardiovasculaire et au critère composite à la fin du suivi. En analyse multivariée, c'était le seul critère associé significativement au critère composite à 30 jours. A la fin du suivi, l'âge était associé significativement au critère composite, mais ce n'était pas le facteur le plus puissant.

La mortalité intra-hospitalière totale dans notre étude était de 4.7 %, ce qui est proche des chiffres retrouvés dans le registre français FAST-MI (5 %) pour les SCA non ST+ ¹⁰. Les décès à 30 jours de notre étude concernaient surtout les sujets ≥ 75 ans (10.7 % versus 1.4%).

Après un suivi moyen d'environ 3.5 ans on constatait également une différence entre les deux groupes avec 37.5% de décès (dont 22.3% de cause cardiaque) chez les ≥ 75 ans contre 11.5% (dont 7.9% de décès de cause cardiaque) chez les < 75 ans. Dans un registre danois, la mortalité à 2 ans après un SCA non ST+ sur des patients non sélectionnés étaient de 26 %, avec une mortalité plus importante chez les sujets âgés ¹⁷⁵. Dans le registre GRACE pour les patients ≥ 75 ans à un an le taux de décès était de 15%, et de 25% pour les ≥ 85 ans⁴.

L'âge est connu également pour être un facteur de risque d'hémorragie lors de la prise en charge médicamenteuse ou invasive des SCA²⁷. Dans le registre GRACE, les saignements majeurs survenaient chez 3.3 % des sujets ≥ 70 ans, et 2.4% sur toute la population présentant un SCA non ST+, et il y avait plus de transfusions chez les sujets ≥ 75 ans ⁴. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative pour les hémorragies mineures et majeures probablement parce que l'effectif était trop petit, mais il y avait plus de transfusions sanguines chez les sujets ≥ 75 ans.

Les autres facteurs indépendants de mortalité cardiovasculaire étaient à 30 jours la présence d'un sus-décalage du segment ST en AVR (en faveur de lésions tritronculaires ou sur le tronc commun gauche). Au terme du suivi le diabète, les antécédents de maladie vasculaire, l'anémie, la CRP, les lésions tritronculaires à la coronarographie, ressortaient comme des facteurs pronostiques associés au décès cardiovasculaire. Une charge en clopidogrel ressortait comme un facteur protecteur. On remarque que la plupart de ces facteurs pronostiques étaient plus souvent présents chez les sujets ≥ 75 ans. Les facteurs pronostiques associés au critère composite étaient les antécédents de maladie vasculaire (AOMI et AVC) et les lésions tritronculaires à la coronarographie.

V. Evolution des patients ≥ 75 ans en fonction de la prise en charge invasive ou médicale :

L'ensemble des études récentes (depuis l'avènement des stents et des anti-GP 2b3a) semble converger vers une supériorité de la stratégie invasive en termes de survie et d'amélioration des symptômes à long terme chez les sujets âgés, au prix d'une augmentation des hémorragies.

Dans le registre GRACE ², les patients âgés revascularisés présentaient significativement moins de décès et d'IDM à 6 mois par rapport à ceux traités médicalement, avec plus d'hémorragie majeurs chez les ≥ 80 ans.

Dans l'étude TACTICS-TIMI18 ⁷¹, il y avait également une diminution des décès, réhospitalisations et IDM chez les patients âgés revascularisés à 6 mois. Le bénéfice absolu et relatif chez les ≥ 75 ans était plus important que chez les plus jeunes en terme de réduction de décès et IDM à 6 mois.

L'étude TIME ⁷² qui est une des rares études prospectives faites chez les ≥ 75 ans retrouve à 6 mois, chez des patients angineux chroniques sévères, une amélioration de la qualité de vie (questionnaires de qualité de vie), une diminution des symptômes et des ré-hospitalisations pour SCA chez les patients traités de façon invasive. Par contre, la revascularisation chez ces sujets âgés angineux chroniques n'améliore pas la survie et ne réduit pas le taux d'IDM non fatal à 6 mois ⁷² et à plus long terme ⁷³.

Ces résultats sont confirmés par une méta-analyse récente mettant en évidence le bénéfice de la stratégie invasive chez les sujets âgés ⁵⁹.

Dans notre étude, l'analyse de la courbe de Kaplan et Meier (figure 14) ne retrouvait pas de différence pour le critère composite entre les patients revascularisés et ceux traités médicalement au terme du suivi. Il y avait une mortalité importante secondaire au PAC.

22.3 % des sujets ≥ 75 ans ont bénéficié d'un PAC dans notre étude, ce qui est expliqué par une fréquence importante de patients tritonculaires dans cette population. Environ 18 % des patients pontés ≥ 75 ans sont décédés dans les suites. Une revue de 15679 PAC chez les patients ≥ 70 ans à l'hôpital de Toronto retrouvait des taux de mortalité entre 9.1 et 17% pour les patients à haut risque ⁷⁸, avec une mortalité qui diminuait au fur et à mesure des années avec l'amélioration des techniques chirurgicales. Malgré tout, la mortalité reste importante, le PAC peut être une solution chez les sujets âgés sélectionnés en s'aidant éventuellement de l'EUROSCORE ⁸⁴.

Une seconde analyse a donc été faite en comparant l'évolution des sujets ≥ 75 ans traités par angioplastie avec les sujets âgés non traités par angioplastie (figure 15).

On retrouve sur la courbe de Kaplan et Meier une tendance à un effet bénéfique ($p=0.08$) mais non significatif en faveur du traitement par angioplastie au terme du suivi sur le critère composite. Un effectif plus important aurait peut être permis de mettre en évidence un bénéfice significatif. De plus nous avons réalisé un registre et non une étude randomisée, il y avait donc de nombreux biais de recrutement. Les nombreux perdus de vue faussent également les résultats.

Le nombre d'angioplastie dans notre étude chez les sujets âgés était plus important que dans les registres ². Ce qui est expliqué par une attitude plus invasive dans le service, mais également par un biais de sélection. Les patients âgés qui présentaient un SCA non ST+ hospitalisés dans le service d'USIC étaient en meilleurs état général que ceux hospitalisés en gériatrie ou médecine polyvalente et présentaient moins de contre-indication au traitement invasif.

VI. limites de l'étude :

La première limite de notre étude est le faible nombre relatif de sujets ≥ 75 ans inclus (121). Cet effectif ne permettait pas de mettre en évidence des différences significatives au sein de ce groupe de patients notamment pour la revascularisation.

Une autre limite est le caractère rétrospectif et non randomisé de l'étude qui fait que les populations des sujets âgés traités médicalement et revascularisés ne sont pas identiques. Il est donc difficile de conclure à la supériorité du traitement invasif dans cette population.

Il y avait beaucoup de perdus de vue (49 patients soit 12.2 % de l'effectif total) ce qui peut fausser les résultats à la fin de l'étude.

Il y avait également un biais de sélection pour la population des sujets âgés pour cette étude réalisée sur des patients d'USIC. Les patients inclus étaient les plus autonomes, les moins grabataires, les patients gérés en service de gériatrie ou de médecine polyvalente n'ont pas été inclus.

Un autre biais concernait le recueil des données dans les dossiers qui étaient parfois incomplets et mal classés. Notre exhaustivité ne pouvait être parfaite.

Conclusion :

Le but de notre étude était de comparer la présentation, la prise en charge et l'évolution des IDM non ST+ entre les sujets âgés et les plus jeunes.

Notre registre met en évidence que les sujets âgés sont des patients à haut risque avec de nombreuses co-morbidités et une maladie coronaire plus grave.

Malgré un tableau plus grave, les sujets âgés bénéficiaient moins souvent du classique traitement BASI (double antiagrégation plaquettaire, bêtabloquants, IEC, statines) recommandé par les sociétés savantes en raison des effets secondaires fréquents et des co-morbidités.

La prise en charge était également moins souvent invasive dans cette population en raison du risque accru de complications.

L'âge ressortait comme un facteur pronostique indépendant de mortalité à 30 jours et d'évènements majeurs à long terme dans les IDM non ST+.

Le pronostic des sujets âgés est lourd, la mortalité et les évènements cardiovasculaires étaient plus importants dans cette population.

Il y avait une tendance non significative à un bénéfice de l'angioplastie sur le critère composite chez le sujet âgé par rapport à ceux traités médicalement.

Une étude randomisée permettrait de mieux évaluer le bénéfice de la stratégie invasive.

Nous retrouvons des résultats similaires à ce qui est décrit dans la littérature. Les sujets âgés sont à plus haut risque ischémique et bénéficient malgré tout d'une prise en charge moins invasive. Ils ont un plus mauvais pronostic à court et à long terme.

Bibliographie :

1. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur. Heart J.* 2006;27: 789-795.
2. Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart J.* 2008;29: 1275-1282.
3. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46: 1479-1487.
4. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, 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.
5. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003;107: 490-497.
6. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a « set up » for vascular disease. *Circulation.* 2003;107: 139-146.
7. Fagot-Campagna A, Bourdel-Marchasson I, Simon D. Burden of diabetes in an aging population: prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. *Diabetes Metab.* 2005; 31 Spec No 2:5S35-35S52.
8. Kagansky N, Levy S, Berner Y, Rimon E, Knobler H. Cholesterol lowering in the older population: time for reassessment? *QJM.* 2001;94: 457-463.
9. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005;28: 1769-1778.
10. Cambou J-P, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007;100: 524-534.

11. Metz BK, White HD, Granger CB, et al. Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-IIb Trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;31: 1493-1498.
12. Anon. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation.* 1998;97: 2386-2395.
13. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, et al. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am. Heart J.* 2002;144: 995-1002.
14. Anon. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N. Engl. J. Med.* 1998;339: 436-443.
15. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001;357: 1915-1924.
16. Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, et al. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2005;149: 474-481.
17. Hamm C, Heeschen C, Falk E. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. Dans: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* Oxford: UK, Blackwell. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006: 333-366.
18. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000;83: 361-366.
19. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104: 365-372.
20. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420: 868-874.

21. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71: 699-708.
22. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986;73: 418-427.
23. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol*. 2002;90: 248-253.
24. Culić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am. Heart J*. 2002;144: 1012-1017.
25. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;57: 215-367.
26. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: 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 Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106: 1893-1900.
27. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236; 1ere publication en ligne: 26 aout 2011.
28. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am. J. Cardiol*. 2006;97:437-442.
29. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116: 2634-2653.

30. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30: 133-140.
31. Hasdai D, Holmes DR Jr, Criger DA, et al. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am. Heart J.* 2000;139: 858-866.
32. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1996;335: 1342-1349.
33. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1992;327: 146-150.
34. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003;108: 275-281.
35. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38: 979-986.
36. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2001;345: 1014-1021.
37. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40: 437-445.
38. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1994;331: 417-424.
39. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;31: 1460-1465.
40. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106: 974-980.

41. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2004;147: 623-629.
42. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003;108: 1146-1162.
43. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004;291: 2727-2733.
44. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333: 1091.
45. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003;163: 2345-2353.
46. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur. Heart J.* 2005;26: 865-872.
47. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284: 835-842.
48. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart.* 2005;91: 1047-1052.
49. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101: 2557-2567.
50. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119: 1873-1882.

51. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55: 2556-2566.
52. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am. Heart J.* 2004;148: 764-775.
53. Mehran R, Brodie B, Cox DA, et al. The Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial: study design and rationale. *Am. Heart J.* 2008;156: 44-56.
54. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* 2004;126: 461-469.
55. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1984;311: 1144-1147.
56. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol.* 2001;10: 345-347.
57. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007;28: 1598-1660.
58. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010;31: 2501-2555.
59. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55: 2435-2445.
60. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009;360: 2165-2175.
61. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55: 1416-1424.
62. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int. J. Cardiol.* 1993;39: 131-142.

63. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40: 251-256.
64. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293: 2908-2917.
65. Anon. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation.* 1994;89: 1545-1556.
66. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998;338: 1785-1792.
67. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32: 596-605.
68. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet.* 2006;368: 998-1004.
69. Diderholm E, Andrén B, Frostfeldt G, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am. Heart J.* 2002;143: 760-767.
70. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40: 1902-1914.
71. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N. Engl. J. Med.* 2001;344: 1879-1887.
72. Anon. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet.* 2001;358: 951-957.

73. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation*. 2004;110: 1213-1218.
74. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Results and predictors of early and late outcomes of coronary artery bypass graft surgery in octogenarians. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2007;21: 784-792.
75. Jones EL. Coronary bypass surgery in the elderly. Dans: *Coronary Heart Disease in the Elderly*. New York:Elsevier Science Publishing Co. Wenger NK, Furberg CD, Pitt E; 1986: 375-88.
76. Cosgrove DM. Surgical myocardial revascularization. Dans: *Cardiology in the Elderly*. Vol 1.; 1993:71-6.
77. Peterson ED, Cowper PA, Jollis JG, et al. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery in 24,461 patients aged 80 years or older. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II85-91.
78. Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD. Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1998;97: 673-680.
79. Peterson ED, Jollis JG, Bebbchuk JD, et al. Changes in mortality after myocardial revascularization in the elderly. The national Medicare experience. *Ann. Intern. Med.* 1994;121: 919-927.
80. Freeman WK, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Cardiac surgery in the octogenarian: perioperative outcome and clinical follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991;18: 29-35.
81. Kaul TK, Fields BL, Wyatt DA, Jones CR, Kahn DR. Angioplasty versus coronary artery bypass in octogenarians. *Ann. Thorac. Surg.* 1994;58: 1419-1426.
82. Ko W, Gold JP, Lazzaro R, et al. Survival analysis of octogenarian patients with coronary artery disease managed by elective coronary artery bypass surgery versus conventional medical treatment. *Circulation*. 1992;86(5 Suppl):II191-197.
83. Glower DD, Christopher TD, Milano CA, et al. Performance status and outcome after coronary artery bypass grafting in persons aged 80 to 93 years. *Am. J. Cardiol.* 1992;70: 567-571.
84. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16: 9-13.

85. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25: 695-700.
86. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J*. 2005;149: 67-73.
87. Anon. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986;2: 57-66.
88. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27: 335-371.
89. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981;1: 1225-1228.
90. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am. J. Cardiol*. 1987;60: 18A-25A.
91. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*. 1988;260: 2259-2263.
92. Anon. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur. Heart J*. 1985;6: 199-226.
93. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med*. 2010;17:1-10.
94. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366: 1622-1632.
95. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Med*. 2007;120: 685-692.
96. Anon. 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. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345: 669-685.

97. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991;41: 5-9.
98. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1988;1: 1088-1092.
99. Anon. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343: 1115-1122.
100. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44: 671-719.
101. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33: 273-282.
102. Fihn SD, Williams SV, Daley J, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: treatment. *Ann. Intern. Med.* 2001;135: 616-632.
103. Anon. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 2002;359: 1269-1275.
104. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17: 133-145.
105. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ.* 1989;299: 1187-1192.
106. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet.* 1992;340: 1173-1178.
107. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation.* 1994;90: 1731-1738.

108. Anon. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998;97: 2202-2212.
109. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;34: 83-89.
110. Yusuf S, Sleight P, Pogue 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.
111. Ferrari R, Bertrand ME, Remme WJ, et al. Insight into ACE inhibition in the prevention of cardiac events in stable coronary artery disease: the EUROPA trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5: 1037-1046.
112. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368: 581-588.
113. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006;166: 787-796.
114. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:937-939; author reply 937-9.
115. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:1547-1559.
116. Anon. 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.
117. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, 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.
118. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, 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.

119. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation*. 2002;106: 1622-1626.
120. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358: 527-533.
121. Anon. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348: 1329-1339.
122. Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2010;363: 930-942.
123. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am. J. Cardiol*. 2009;103: 5-10.
124. Höchtel T, Tentzeris I, Schrör K, Huber K. Antiplatelet function variability in clopidogrel-treated patients: need for new antiplatelet agents. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831128>. Consulté octobre 18, 2011.
125. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2007;357: 2001-2015.
126. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2009;361: 1045-1057.
127. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116: 148-304.
128. Blankenship JC. Bleeding complications of glycoprotein IIb-IIIa receptor inhibitors. *Am. Heart J*. 1999;138: 287-296.

129. Anon. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356: 2037-2044.
130. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;294: 3108-3116.
131. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359: 189-198.
132. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, et al. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood*. 1995;85: 3144-3149.
133. Anon. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N. Engl. J. Med*. 1998;338: 1488-1497.
134. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N. Engl. J. Med*. 1999;340: 1623-1629.
135. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet*. 1999;354: 1757-1762.
136. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104: 2767-2771.
137. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2009;360: 2176-2190.
138. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA*. 2007;297: 591-602.
139. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama C-M. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth*. 2006;97: 580-582.

140. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133: 670S-707S.
141. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355: 1936-1942.
142. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006;354: 1464-1476.
143. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997;337: 447-452.
144. Anon. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet*. 1999;354: 701-707.
145. Thérroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1988;319: 1105-1111.
146. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292: 89-96.
147. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave Coronary Events. *Am. J. Cardiol.* 1998;82: 19L-24L.
148. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004;350: 1495-1504.
149. Anon. 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.
150. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352: 1425-1435.

151. Anon. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344: 1383-1389.
152. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361: 1149-1158.
153. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med*. 2005;352: 20-28.
154. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360: 1623-1630.
155. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363: 757-767.
156. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51: 37-45.
157. Sparrow D, Dawber TR. The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. A report from the Framingham study. *J Chronic Dis*. 1978;31: 425-432.
158. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80: 234-244.
159. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994;89: 975-990.
160. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*. 1998;280: 2001-2007.
161. Song Y, Manson JE, Meigs JB, et al. Comparison of usefulness of body mass index versus metabolic risk factors in predicting 10-year risk of cardiovascular events in women. *Am. J. Cardiol*. 2007;100: 1654-1658.
162. He Y, Jiang B, Wang J, et al. BMI versus the metabolic syndrome in relation to cardiovascular risk in elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*. 2007;30: 2128-2134.

163. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;82: 923-934.
164. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2003;24: 1601-1610.
165. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2006;113: 2363-2372.
166. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38: 1581-1583.
167. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360: 1903-1913.
168. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005;111: 2042-2049.
169. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16: 31-41.
170. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2006;145: 247-254.
171. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch. Intern. Med.* 2010;170: 888-895.
172. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109: 494-499.

173. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet*. 2000;356: 9-16.
174. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann. Intern. Med.* 2004;141: 186-195.
175. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur. Heart J.* 2005;26: 18-26.

VU

NANCY, le **6 octobre 2011**

Le Président de Thèse

NANCY, le **6 octobre 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur N.SADOUL

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3795

NANCY, le 10/10/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME :

Après un rappel sur les SCA non ST+ et les particularités du sujet âgé, l'étude personnelle est basée sur le recrutement de 399 patients. Le recrutement concernait tous les patients ayant présenté un IDM non ST+ hospitalisés en USIC du CHU de Nancy entre 2006 et 2007.

Deux groupes de patients, ceux âgés de moins de 75 ans et ceux ≥ 75 ans étaient comparés sur la présentation, la prise en charge et l'évolution avec un suivi en moyenne de 3.5 ans. Puis nous avons comparé l'évolution des sujets âgés revascularisés et non revascularisés.

L'étude mettait en évidence une disparité dans la présentation, la prise en charge et l'évolution en fonction de l'âge des patients. L'âge ressortait comme un facteur pronostique indépendant puissant sur l'évolution. La revascularisation n'apportait pas de bénéfice significatif sur le critère composite (décès cardiovasculaire, IDM, revascularisation) chez les sujets âgés.

Puis nous avons comparé ces résultats aux données de la littérature.

TITRE EN ANGLAIS :

Influence of age on management and evolution of non-ST segment elevation myocardial infarction.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2011

MOTS CLEFS :

Infarctus du myocarde sans sus décalage persistant du segment ST ; sujet âgé ; pronostic ; décès ; revascularisation.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex